Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

AR101, entfettetes Pulver von Arachis hypogaea L., semen (Erdnüsse) (Palforzia®)

Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Modul 4 A

Zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.10.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 239
Abkürzungsverzeichnis ... 240
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 242
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 243
4.2 Methodik ... 271
4.2.1 Fragestellung ... 271
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 274
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 277
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 277
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 277
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 278
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 280
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 281
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 281
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 283
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 283
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 284
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 312
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 314
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 317
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 320
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 323
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 323
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 323
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 323
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 325
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 327
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 328
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 329
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 330
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 330
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 394
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 396
4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT ... 398
4.3.1.3.1.1 Desensibilisierung gegen Erdnuss – RCT ... 400
4.3.1.3.1.2 Reduktion der Symptomschwere – RCT ... 443

4.3.1.3.1.3 Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition – RCT ... 518
4.3.1.3.1.4 Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC* – RCT ... 530
4.3.1.3.1.5 Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss – RCT ... 541
4.3.1.3.1.6 Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks – RCT ... 564
4.3.1.3.1.7 Modulierung des Immunsystems – RCT ... 568
4.3.1.3.1.8 Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität – RCT ... 587
4.3.1.3.1.9 Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie – RCT ... 617
4.3.1.3.1.10 Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen – RCT ... 648
4.3.1.3.1.11 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT ... 729
4.3.1.3.1.12 Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der Dosierung führen – RCT ... 813
4.3.1.3.1.13 Veränderung der Asthmakontrolle – RCT ... 850
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 863
4.3.1.3.2.1 Desensibilisierung gegen Erdnuss – RCT ... 877
4.3.1.3.2.2 Reduktion der Symptomschwere - RCT ... 959
4.3.1.3.2.3 Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition – RCT ... 1261
4.3.1.3.2.4 Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC* – RCT ... 1288
4.3.1.3.2.5 Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen -RCT ... 1322
4.3.1.3.2.6 Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks ... 1381
4.3.1.3.2.7 Modulierung des Immunsystems – RCT ... 1382
4.3.1.3.2.8 Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität - RCT ... 1482
4.3.1.3.2.9 Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie - RCT ... 1620
4.3.1.3.2.10 Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen – RCT ... 1759
4.3.1.3.2.11 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse– RCT ... 2091
4.3.1.3.2.12 Unerwünschte Ereignis, die zu einer Abweichung der Dosierung führen– RCT ... 2578
4.3.1.3.2.13 Veränderungen in der Asthmakontrolle mittels Asthmakontrolltest– RCT ... 2814
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 2849
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 2849
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 2849
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 2849
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 2850
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 2850
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 2850

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 2852
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT . 2853
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 2853
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 2853
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... 2853
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 2854
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien... 2854
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 2855
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 2856
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen..... 2856
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 2856
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 2857
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 2857
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 2857
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 2858
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..... 2858
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... 2858
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 2858
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... 2863
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 2886
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 2887
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... 2887
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... 2887
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 2887
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten..... 2887
4.6 Referenzliste..... 2890
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 2901
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... 2906
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 2908
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... 2910
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 2915
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 2954

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Identifizierte relevante Studien für die Nutzenbewertung von AR101 244
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien 244
Tabelle 4-3: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien ARC003, ARC004, ARC010 und ARC007 einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 248
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien 275
Tabelle 4-5: Kurzübersicht der eingeschlossenen Studien 285
Tabelle 4-6: Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien 286
Tabelle 4-7: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studien 287
Tabelle 4-8: Modifiziertes *DBPCFC*-Dosierungsschema nach PRACTALL für die Screening- und Exit-*DBPCFC*. 290
Tabelle 4-9: Definitionen und Nomenklatur in der DBPCFC bei Immuntherapien für Nahrungsmittelallergien. 291
Tabelle 4-10: Anleitung zur Einschätzung des Schweregrades einer allergischen Reaktion bei einer *DBPCFC* nach PRACTALL. 296
Tabelle 4-11: Übersicht der durchgeführten Sensitivitätsanalysen 316
Tabelle 4-12: Charakteristika der Patienten der Studie ARC010 (ARTEMIS) in Bezug auf Länder 319
Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 324
Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 325
Tabelle 4-15: Mittels bibliografischer Literaturrecherche identifizierte relevante Studien sowie zugehörige Publikationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 327
Tabelle 4-16: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 328
Tabelle 4-17: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 329
Tabelle 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 330
Tabelle 4-19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 331
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 335
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 338

Tabelle 4-22: Übersicht der Begleitmedikamente, die in der Studie ARC003 von mindestens 5 % der Probanden beider Behandlungsgruppen im Alter von 4 bis 17 Jahren verwendet wurden. 351

Tabelle 4-23: Übersicht der Notfallmedikamente, die in der Studie ARC003 von mindestens 2 % der Probanden beider Behandlungsgruppen im Alter von 4 bis 17 Jahren in den verschiedenen Studienphasen verwendet wurden. 354

Tabelle 4-24: Übersicht der Notfallmedikamente, die in der Studie ARC003 von mindestens 2 % der Probanden beider Behandlungsgruppen im Alter von 4 bis 17 Jahren in der Screening und Exit-*DBPCFC* verwendet wurden. 356

Tabelle 4-25: Übersicht der Begleitmedikamente, die in der Studie ARC004 von mindestens 5 % der Probanden beider Behandlungsgruppen im Alter von 4 bis 17 Jahren verwendet wurden. 364

Tabelle 4-26: Übersicht der Notfallmedikamente, die in der Studie ARC004 von mindestens 2 Probanden im Alter von 4 bis 17 Jahren verwendet wurden..... 365

Tabelle 4-27: Übersicht der Notfallmedikamente, die in der Studie ARC004 in der Exit *DBPCFC* von mindestens 2 Probanden im Alter von 4 bis 17 Jahren verwendet wurden. ... 366

Tabelle 4-28: Übersicht der Begleitmedikamente, die von mindestens 5 % der Probanden beider Behandlungsgruppen in der Studie ARC010 verwendet wurden..... 376

Tabelle 4-29: Übersicht der Notfallmedikamente, die von mindestens 2 Probanden beider Behandlungsgruppen in der Studie ARC010 verwendet wurden..... 378

Tabelle 4-30: Übersicht der Notfallmedikamente in den DBPCFCs, die von mindestens 2 Probanden beider Behandlungsgruppen in der Studie ARC010 verwendet wurden 380

Tabelle 4-31: Übersicht der Begleitmedikamente, die von mindestens 5 % der Probanden beider Behandlungsgruppen im Alter von 4 bis 17 Jahren in der Studie ARC007 verwendet wurden. 388

Tabelle 4-32: Übersicht der Notfallmedikamente, die von mindestens 5 % der Probanden beider Behandlungsgruppen in der Studie ARC007 verwendet wurden..... 390

Tabelle 4-33: Übersicht der zentralen Studiencharakteristika hinsichtlich diagnostischer Parameter der Erdnussallergie..... 393

Tabelle 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 394

Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 396

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts: Desensibilisierung gegen Erdnuss 400

Tabelle 4-37: Modifiziertes *DBPCFC*-Dosierungsschema nach PRACTALL unter Verwendung von Erdnussmehl mit 50 % Proteingehalt für die Screening und Exit-*DBPCFC* (exemplarisch für ARC003) (4, 8):..... 401

Tabelle 4-38: Anleitung zur Einschätzung des Schweregrades einer allergischen Reaktion bei einer *DBPCFC* nach PRACTALL (8): 402

Tabelle 4-39: Anleitung zur Einschätzung einer Dosis in der *DBPCFC* als toleriert (8) 403

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: Desensibilisierung gegen Erdnuss in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 406

Tabelle 4-41: Baselinecharakteristika - Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* (Studie ARC003) 407
Tabelle 4-42: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003) 407
Tabelle 4-43: Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003) 408
Tabelle 4-44: Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003); Completer-Population 409
Tabelle 4-45: Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003); Worst-Case-Imputation-Population 410
Tabelle 4-46: Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003); Tipping-Point-Population 410
Tabelle 4-47: Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003); Ausschluss unbestimmter Exit-*DBPCFC*-Population 411
Tabelle 4-48: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003) 412
Tabelle 4-49: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003), Completer-Population 413
Tabelle 4-50: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003) 414
Tabelle 4-51: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003); Completer-Population 415
Tabelle 4-52: Anzahl der Patienten, die in der Exit-*DBPCFC* 100 mg tolerierten, aufgeteilt nach der individuellen MTD Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* (Studie ARC003) 416
Tabelle 4-53: Anzahl der Patienten, die 100 mg Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* nicht tolerierten, allerdings 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* tolerierten (Studie ARC003) 416
Tabelle 4-54: Anzahl der Patienten, die 100 mg Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* nicht tolerierten, allerdings 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* tolerierten (Studie ARC003); Completer-Population 418
Tabelle 4-55: Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei der maximal tolerierten Einzeldosis Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (ITT-Bevölkerung, 4 - 17 Jahre) 418
Tabelle 4-56: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (ARC003) 421
Tabelle 4-57: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (ARC003) 421
Tabelle 4-58: Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg und 100 mg Erdnussprotein in der Studie ARC004 423
Tabelle 4-59: Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg und 100 mg Erdnussprotein in der Studie ARC004; Completer-Population 424
Tabelle 4-60: Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei der maximal tolerierten Einzeldosis Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (ITT-Bevölkerung, 4-17 Jahre) 424

Tabelle 4-61: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC004) 426
Tabelle 4-62: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC004), Completer-Population 426
Tabelle 4-63: Baselinecharakteristika - Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* (Studie ARC010) 427
Tabelle 4-64: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010) 428
Tabelle 4-65: Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010) 429
Tabelle 4-66: Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010); Completer-Population 429
Tabelle 4-67: Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010); Worst-Case-Imputation-Population 430
Tabelle 4-68: Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010); stratifiziert für Deutschland 431
Tabelle 4-69: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010) 432
Tabelle 4-70: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010), Completer-Population 432
Tabelle 4-71: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010) 433
Tabelle 4-72: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010); Completer-Population 434
Tabelle 4-73: Anzahl der Patienten, die in der Exit-*DBPCFC* 100 mg tolerierten, aufgeteilt nach der individuellen MTD Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* (Studie ARC010) 434
Tabelle 4-74: Anzahl der Patienten, die 100 mg beim *DBPCFC*-Screening nicht tolerierten, aber 100 mg beim *DBPCFC*-Exit tolerierten (Studie ARC010) 435
Tabelle 4-75: Anzahl der Patienten, die 100 mg beim *DBPCFC*-Screening nicht tolerierten, aber 100 mg beim *DBPCFC*-Exit tolerierten (Studie ARC010); Completer-Population 436
Tabelle 4-76: Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei der höchsten verträglichen Einzeldosis in der Exit-*DBPCFC* (ITT-Bevölkerung, 4 - 17 Jahre) 437
Tabelle 4-77: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010) 438
Tabelle 4-78: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010); Completer-Population 439
Tabelle 4-79: Zusammenfassung des Endpunkts Desensibilisierung gegen Erdnuss über alle Studien (ITT-Population) 440
Tabelle 4-80: Operationalisierung des Endpunkts: Reduktion der Symptomschwere 443
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: Reduktion der Symptomschwere in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 445

Tabelle 4-82: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003) 446

Tabelle 4-83: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 447

Tabelle 4-84: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 447

Tabelle 4-85: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 448

Tabelle 4-86: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003); Completer-Population..... 449

Tabelle 4-87: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003); Completer-Population..... 449

Tabelle 4-88: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003); Completer-Population..... 450

Tabelle 4-89: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003); Completer-Population 451

Tabelle 4-90: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)..... 452

Tabelle 4-91: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich respiratorischer Symptome (respiratory symptoms) aufweisen (Studie ARC003)..... 453

Tabelle 4-92: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Symptomen des Gastrointestinaltrakts (gastrointestinal symptoms) aufweisen (Studie ARC003) 453

Tabelle 4-93: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulärer bzw. neurologischer Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)..... 454

Tabelle 4-94: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich allergischer Reaktionen der Haut aufweisen (Studie ARC003)..... 455

Tabelle 4-95: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen; Completer-Population (Studie ARC003) 456

Tabelle 4-96: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich respiratorischer Symptome (respiratory symptoms) aufweisen (Studie ARC003); Completer-Population 457

Tabelle 4-97: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Symptomen des Gastrointestinaltrakts (gastrointestinal symptoms) aufweisen (Studie ARC003); Completer-Population 457

Tabelle 4-98: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulärer bzw. neurologischer Beschwerden aufweisen (Studie ARC003); Completer-Population 458

Tabelle 4-99: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich allergischer Reaktionen der Haut aufweisen (Studie ARC003); Completer-Population 459

Tabelle 4-100: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003) 460

Tabelle 4-101: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 461

Tabelle 4-102: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 462

Tabelle 4-103: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 462

Tabelle 4-104: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003); Completer-Population 463

Tabelle 4-105: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003), Completer-Population 464

Tabelle 4-106: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003); Completer-Population 464

Tabelle 4-107: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003); Completer-Population 465

Tabelle 4-108: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003) 466

Tabelle 4-109: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich respiratorischer Symptome (respiratory symptoms) aufweisen (Studie ARC003) 467

Tabelle 4-110: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Symptomen des Gastrointestinaltrakts (gastrointestinal symptoms) aufweisen (Studie ARC003) 467

Tabelle 4-111: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulärer bzw. neurologischer Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 468

Tabelle 4-112: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich allergischer Reaktionen der Haut aufweisen (Studie ARC003) 469

Tabelle 4-113: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003); Completer-Population 470

Tabelle 4-114: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich respiratorischer Symptome (respiratory symptoms) aufweisen (Studie ARC003), Completer Population 471

Tabelle 4-115: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Symptomen des Gastrointestinaltrakts (gastrointestinal symptoms) aufweisen (Studie ARC003), Completer Population 472

Tabelle 4-116: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulärer bzw. neurologischer Beschwerden aufweisen (Studie ARC003), Completer Population 472

Tabelle 4-117: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich allergischer Reaktionen der Haut aufweisen (Studie ARC003), Completer Population 473

Tabelle 4-118: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC003 475

Tabelle 4-119: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit in der Studie ARC003 . 476

Tabelle 4-120: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (Studie ARC004) 478

Tabelle 4-121: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC004) 480

Tabelle 4-122: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010) 481

Tabelle 4-123: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 482

Tabelle 4-124: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 482

Tabelle 4-125: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 483

Tabelle 4-126: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010); Completer-Population 484

Tabelle 4-127: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010; Completer-Population 485

Tabelle 4-128: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010); Completer-Population 485

Tabelle 4-129: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010); Completer-Population 486

Tabelle 4-130: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010) 488

Tabelle 4-131: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich respiratorischer Symptome (respiratory symptoms) aufweisen (Studie ARC010) 489

Tabelle 4-132: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Symptomen des Gastrointestinaltrakts (gastrointestinal symptoms) aufweisen (Studie ARC010) 489

Tabelle 4-133: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulärer bzw. neurologischer Beschwerden aufweisen (Studie ARC010) 490

Tabelle 4-134: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich allergischer Reaktionen der Haut aufweisen (Studie ARC010) 491

Tabelle 4-135: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010); Completer-Population 492

Tabelle 4-136: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich respiratorischer Symptome (respiratory symptoms) aufweisen (Studie ARC010); Completer-Population 493

Tabelle 4-137: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Symptomen des Gastrointestinaltrakts (gastrointestinal symptoms) aufweisen (Studie ARC010); Completer-Population 493

Tabelle 4-138: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulärer bzw. neurologischer Beschwerden aufweisen (Studie ARC010); Completer-Population 494

Tabelle 4-139: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich allergischer Reaktionen der Haut aufweisen (Studie ARC010); Completer-Population 495

Tabelle 4-140: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010) 497

Tabelle 4-141: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 497

Tabelle 4-142: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 498

Tabelle 4-143: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 499

Tabelle 4-144: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010); Completer-Population 500

Tabelle 4-145: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010), Completer-Population 500

Tabelle 4-146: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010); Completer-Population 501

Tabelle 4-147: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010); Completer-Population..... 502

Tabelle 4-148: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010)..... 503

Tabelle 4-149: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich respiratorischer Symptome (respiratory symptoms) aufweisen (Studie ARC010)..... 504

Tabelle 4-150: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Symptomen des Gastrointestinaltrakts (gastrointestinal symptoms) aufweisen (Studie ARC010) 504

Tabelle 4-151: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulärer bzw. neurologischer Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)..... 505

Tabelle 4-152: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich allergischer Reaktionen der Haut aufweisen (Studie ARC010)..... 506

Tabelle 4-153: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010); Completer-Population..... 507

Tabelle 4-154: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich respiratorischer Symptome (respiratory symptoms) aufweisen (Studie ARC010), Completer Population..... 508

Tabelle 4-155: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Symptomen des Gastrointestinaltrakts (gastrointestinal symptoms) aufweisen (Studie ARC010), Completer Population 508

Tabelle 4-156: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich

kardiovaskulärer bzw. neurologischer Beschwerden aufweisen (Studie ARC010), Completer Population 509

Tabelle 4-157: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich allergischer Reaktionen der Haut aufweisen (Studie ARC010), Completer Population 510

Tabelle 4-158: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC010 511

Tabelle 4-159: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Exit-Visit in der Studie ARC010 512

Tabelle 4-160: Zusammenfassung des Endpunkts Reduktion der Symptomschwere über alle Studien, ITT Population 514

Tabelle 4-161: Operationalisierung des Endpunkts: Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition 518

Tabelle 4-162: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 519

Tabelle 4-163: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003) 520

Tabelle 4-164: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003); Completer-Population 521

Tabelle 4-165: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003) 522

Tabelle 4-166: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003); Completer-Population 522

Tabelle 4-167: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen bis einschließlich 2000 mg (Studie ARC004) 523

Tabelle 4-168: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen bis einschließlich 2000 mg (Studie ARC004), Completer-Population 524

Tabelle 4-169: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010) 524

Tabelle 4-170: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010); Completer-Population 525

Tabelle 4-171: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010) 526

Tabelle 4-172: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010); Completer-Population 526

Tabelle 4-173: Zusammenfassung der Ergebnisse Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition (*DBPCFC*) über alle Studien, ITT Population 528

Tabelle 4-174: Operationalisierung des Endpunkts: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC* 530

Tabelle 4-175: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 531

Tabelle 4-176: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge (Studie ARC003) 532

Tabelle 4-177: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge (Studie ARC003) 533

Tabelle 4-178: Sensitivitätsanalyse zur Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der *DBPCFC* in der Studie ARC003 (Completer Population, 4 - 17 Jahre) 533

Tabelle 4-179: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge (Studie ARC004) 535

Tabelle 4-180: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge (Studie ARC004); Completer-Population 536

Tabelle 4-181: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge (Studie ARC010) 536

Tabelle 4-182: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge (Studie ARC010) 537

Tabelle 4-183: Sensitivitätsanalyse zur Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der *DBPCFC* in der Studie ARC010 (Completer Population) 538

Tabelle 4-184: Zusammenfassung des Endpunkts Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation über alle Studien 539

Tabelle 4-185: Operationalisierung des Endpunkts: Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss 541

Tabelle 4-186: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 542

Tabelle 4-187: Inzidenz der allergischen Reaktionen nach versehehtlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen in der Studie ARC003 543

Tabelle 4-188: Versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit, bereinigt nach Therapiedauer in der Studie ARC003 544

Tabelle 4-189: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der gesamten Studienzeit in der Studie ARC003 545

Tabelle 4-190: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 545

Tabelle 4-191: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 546

Tabelle 4-192: Versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit, bereinigt nach Therapiedauer in der Studie ARC003; Completer-Population 546

Tabelle 4-193: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit in der Studie ARC003; Completer-Population 547

Tabelle 4-194: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003; Completer-Population ... 548
Tabelle 4-195: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003; Completer-Population ... 548
Tabelle 4-196: Inzidenz der allergischen Reaktionen nach versehehtlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen in der Studie ARC004 ... 549
Tabelle 4-197: Versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit, bereinigt nach Therapiedauer in der Studie ARC004 ... 550
Tabelle 4-198: Versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit, bereinigt nach Therapiedauer in der Studie ARC004; Completer-Population ... 550
Tabelle 4-199: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der gesamten Studienzeit in der Studie ARC004; Completer-Population ... 551
Tabelle 4-200: Inzidenz der allergischen Reaktionen nach versehehtlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen in der Studie ARC010 ... 552
Tabelle 4-201: Versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit, bereinigt nach Therapiedauer in der Studie ARC010 ... 553
Tabelle 4-202: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der gesamten Studienzeit in der Studie ARC010 ... 554
Tabelle 4-203: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 ... 554
Tabelle 4-204: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 ... 555
Tabelle 4-205: Versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit, bereinigt nach Therapiedauer in der Studie ARC010; Completer-Population ... 555
Tabelle 4-206: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit in der Studie ARC010; Completer-Population ... 556
Tabelle 4-207: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010; Completer-Population ... 556
Tabelle 4-208: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010; Completer-Population ... 557
Tabelle 4-209: Inzidenz der allergischen Reaktionen nach versehehtlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen in der Studie ARC007 ... 558
Tabelle 4-210: Versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit, bereinigt nach Therapiedauer in der Studie ARC007 ... 559
Tabelle 4-211: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der gesamten Studienzeit in der Studie ARC007 ... 560

Tabelle 4-212: Versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit, bereinigt nach Therapiedauer in der Studie ARC007; Completer-Population... 560
Tabelle 4-213: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der gesamten Studienzeit in der Studie ARC007; Completer-Population... 561
Tabelle 4-214: Zusammenfassung der Ergebnisse Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mir Erdnuss-Allergenen, Safety-Population ... 562
Tabelle 4-215: Operationalisierung des Endpunkts: Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks... 564
Tabelle 4-216: Termini der Symptome einer allergischen Reaktion auf dem Symptom-Fallberichtsformular (4): ... 564
Tabelle 4-217: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 565
Tabelle 4-218: Deskriptive Darstellung der Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien ... 566
Tabelle 4-219: Operationalisierung des Endpunkts: Modulierung des Immunsystems... 568
Tabelle 4-220: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: Modulierung des Immunsystems in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 569
Tabelle 4-221: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Studie ARC003 ... 571
Tabelle 4-222: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Studie ARC003 ... 572
Tabelle 4-223: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Studie ARC003 ... 573
Tabelle 4-224: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/Lin der Studie ARC004 ... 574
Tabelle 4-225: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Studie ARC004 ... 575
Tabelle 4-226: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Studie ARC004 ... 576
Tabelle 4-227: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in der Studie ARC010... 577
Tabelle 4-228: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Studie ARC010 ... 578
Tabelle 4-229: Veränderungen des Quaddeldurchmessers im Pricktest in der Studie ARC010... 579
Tabelle 4-230: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in der Studie ARC007... 580
Tabelle 4-231: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in der Studie ARC007 ... 581

Tabelle 4-232: Veränderungen des Quaddeldurchmessers im Pricktest in der Studie ARC007 582
Tabelle 4-233: Zusammenfassung des Endpunkts Modulierung des Immunsystems über alle Studien 583
Tabelle 4-234: Operationalisierung des Endpunkts: Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität 587
Tabelle 4-235: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 589
Tabelle 4-236: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 590
Tabelle 4-237: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003 590
Tabelle 4-238: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 591
Tabelle 4-239: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 592
Tabelle 4-240: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 593
Tabelle 4-241: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003 593
Tabelle 4-242: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 594
Tabelle 4-243: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 595
Tabelle 4-244: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 596
Tabelle 4-245: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC004 596

Tabelle 4-246: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 597

Tabelle 4-247: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004..... 597

Tabelle 4-248: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 598

Tabelle 4-249: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC004..... 599

Tabelle 4-250: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004..... 599

Tabelle 4-251: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004..... 600

Tabelle 4-252: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 601

Tabelle 4-253: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010..... 601

Tabelle 4-254: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 602

Tabelle 4-255: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010..... 603

Tabelle 4-256: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 604

Tabelle 4-257: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010..... 604

Tabelle 4-258: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010..... 605

Tabelle 4-259: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 ... 606

Tabelle 4-260: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 ... 607

Tabelle 4-261: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007 ... 607

Tabelle 4-262: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 ... 608

Tabelle 4-263: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 ... 609

Tabelle 4-264: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 ... 610

Tabelle 4-265: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007 ... 610

Tabelle 4-266: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 ... 611

Tabelle 4-267: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 ... 612

Tabelle 4-268: Zusammenfassung des Endpunkts Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität über alle Studien ... 613

Tabelle 4-269: Operationalisierung des Endpunkts: wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie ... 617

Tabelle 4-270: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 618

Tabelle 4-271: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 ... 620

Tabelle 4-272: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003 ... 620

Tabelle 4-273: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 621

Tabelle 4-274: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 622

Tabelle 4-275: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 623

Tabelle 4-276: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003 623

Tabelle 4-277: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 624

Tabelle 4-278: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 625

Tabelle 4-279: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 626

Tabelle 4-280: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC004 626

Tabelle 4-281: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 627

Tabelle 4-282: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004 628

Tabelle 4-283: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 629

Tabelle 4-284: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC004 629

Tabelle 4-285: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 630

Tabelle 4-286: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen,

wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004 631

Tabelle 4-287: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 632

Tabelle 4-288: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010 632

Tabelle 4-289: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 633

Tabelle 4-290: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 634

Tabelle 4-291: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 635

Tabelle 4-292: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010 635

Tabelle 4-293: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 636

Tabelle 4-294: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 637

Tabelle 4-295: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 638

Tabelle 4-296: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007 638

Tabelle 4-297: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 639

Tabelle 4-298: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 640

Tabelle 4-299: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 641

Tabelle 4-300: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007 641

Tabelle 4-301: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 642

Tabelle 4-302: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 643

Tabelle 4-303: Zusammenfassung des Endpunkts Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie über alle Studien 644

Tabelle 4-304: Operationalisierung des Endpunkts: Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen 648

Tabelle 4-305: Spezifische Fallberichtsformulare zur Erfassung von verschiedenen unerwünschten Ereignissen (4, 8) : 648

Tabelle 4-306: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 651

Tabelle 4-307: Ausmaß der Exposition (Safety Population, 4-17 Jahre) in der Studie ARC003 652

Tabelle 4-308: Zusammenfassung der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in der Studie ARC003 655

Tabelle 4-309: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 658

Tabelle 4-310: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 658

Tabelle 4-311: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 659

Tabelle 4-312 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 659

Tabelle 4-313: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse und Symptome bei mindestens 5 % der Probanden in beiden Behandlungsgruppen insgesamt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung (ARC003, Safety-Population, 4 - 17 Jahre) 660

Tabelle 4-314 Anzahl der Probanden, die die Studie ARC003 insgesamt abbrachen 664

Tabelle 4-315 Anzahl der Probanden, die die Studie ARC003 in der initialen Aufdosierung abbrachen 664

Tabelle 4-316 Anzahl der Probanden, die die Studie ARC003 in der Dosissteigerungsphase abbrachen 665

Tabelle 4-317: Anzahl der Probanden, die die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrachen 665

Tabelle 4-318: Unerwünschte Ereignisse, welche zu Studienabbrüchen führen bei den Patienten aus der Studie ARC003 in beiden Behandlungsgruppen insgesamt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung 667

Tabelle 4-319: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad 669

Tabelle 4-320 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat..... 670

Tabelle 4-321 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat . 670

Tabelle 4-322 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat..... 671

Tabelle 4-323: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 671

Tabelle 4-324: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003..... 671

Tabelle 4-325: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad..... 672

Tabelle 4-326: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 673

Tabelle 4-327: Ausmaß der Exposition (Safety Population, 4-17 Jahre) in der Studie ARC004..... 673

Tabelle 4-328: Zusammenfassung der unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse in der Studie ARC004..... 674

Tabelle 4-329: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat..... 675

Tabelle 4-330: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse und Symptome bei mindestens 5 % der Probanden insgesamt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung (ARC004, Safety-Population, 4 - 17 Jahre) 676

Tabelle 4-331 Anzahl der Probanden, die die Studie ARC004 insgesamt abbrachen 678

Tabelle 4-332: Unerwünschte Ereignisse, welche zu Studienabbrüchen bei den Patienten aus der Studie ARC004 führen in beiden Kohorten insgesamt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung..... 678

Tabelle 4-333: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad 679

Tabelle 4-334 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat..... 679

Tabelle 4-335: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus der Studie ARC004..... 680

Tabelle 4-336: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad 680

Tabelle 4-337: Ausmaß der Exposition (Safety Population, 4-17 Jahre) in der Studie ARC010 ... 681
Tabelle 4-338: Zusammenfassung der unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse in der Studie ARC010 ... 683
Tabelle 4-339: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat ... 686
Tabelle 4-340: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 auftrat ... 686
Tabelle 4-341: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat ... 687
Tabelle 4-342 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat ... 687
Tabelle 4-343: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse und Symptome bei mindestens 5 % der Probanden in beiden Behandlungsgruppen insgesamt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung (ARC010, Safety-Population, 4 - 17 Jahre) ... 688
Tabelle 4-344 Anzahl der Probanden, die die Studie ARC010 insgesamt abbrachen ... 692
Tabelle 4-345 Anzahl der Probanden, die die Studie ARC010 in der initialen Aufdosierung abbrachen ... 693
Tabelle 4-346 Anzahl der Probanden, die die Studie ARC010 in der Dosissteigerungsphase abbrachen ... 693
Tabelle 4-347: Unerwünschte Ereignisse, die zu Studienabbrüchen führen bei den Patienten aus der Studie ARC010 in beiden Behandlungsgruppen insgesamt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung ... 695
Tabelle 4-348: Anzahl der unerwünschten Ereignisse in der Studie ARC010, welche zum Studienabbruch geführt haben ... 697
Tabelle 4-349: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad ... 698
Tabelle 4-350 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat ... 699
Tabelle 4-351 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 auftrat ... 699
Tabelle 4-352 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat ... 700
Tabelle 4-353: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat ... 700
Tabelle 4-354: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC010 ... 701
Tabelle 4-355: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad ... 701
Tabelle 4-356: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC010 ... 702

Tabelle 4-357: Ausmaß der Exposition (Safety Population, 4-17 Jahre) in der Studie ARC007 ... 703
Tabelle 4-358: Zusammenfassung der unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse in der Studie ARC007 ... 705
Tabelle 4-359: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat ... 708
Tabelle 4-360: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat ... 708
Tabelle 4-361: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat ... 709
Tabelle 4-362 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat ... 709
Tabelle 4-363: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse und Symptome bei mindestens 5 % der Probanden in beiden Behandlungsgruppen insgesamt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung (ARC007, Safety-Population, 4 - 17 Jahre) ... 710
Tabelle 4-364 Anzahl der Probanden, die die Studie ARC007 insgesamt abbrachen ... 713
Tabelle 4-365 Anzahl der Probanden, die die Studie ARC007 in der initialen Aufdosierung abbrachen ... 714
Tabelle 4-366 Anzahl der Probanden, die die Studie ARC007 in der Dosissteigerungsphase abbrachen ... 714
Tabelle 4-367: Unerwünschte Ereignisse, welche zu Studienabbrüchen führen bei den Patienten aus der Studie ARC007 in beiden Behandlungsgruppen insgesamt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung ... 715
Tabelle 4-368: Anzahl der unerwünschten Ereignisse in der Studie ARC007, welche zum Studienabbruch geführt haben ... 717
Tabelle 4-369: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad ... 717
Tabelle 4-370 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat ... 719
Tabelle 4-371 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat ... 719
Tabelle 4-372 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat ... 719
Tabelle 4-373: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat ... 720
Tabelle 4-374: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC007 ... 720
Tabelle 4-375: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad ... 721
Tabelle 4-376: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC007 ... 721

Tabelle 4-377: Zusammenfassung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Studien) ... 725
Tabelle 4-378: Operationalisierung des Endpunkts: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ... 729
Tabelle 4-379: Termini der Symptome einer allergischen Reaktion auf dem Symptom-Fallberichtsformular (4): ... 729
Tabelle 4-380: Unterteilung des Schweregrades allergischer Reaktionen gemäß CoFAR (*Consortium of Food Allergy Research*) (4, 8): ... 730
Tabelle 4-381: Diagnosekriterien für anaphylaktische (= systemisch allergische) Reaktionen (10, 84): ... 731
Tabelle 4-382: Unterteilung anaphylaktischer (= systemisch allergischer) Reaktionen nach Schweregrad gemäß EAAKI (141): ... 732
Tabelle 4-383: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 735
Tabelle 4-384: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad ... 736
Tabelle 4-385: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC003 ... 737
Tabelle 4-386: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 ... 737
Tabelle 4-387: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC003 ... 738
Tabelle 4-388: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC003 ... 738
Tabelle 4-389: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 ... 738
Tabelle 4-390: Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad ... 739
Tabelle 4-391: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 ... 739
Tabelle 4-392: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad ... 740
Tabelle 4-393: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC004 ... 740
Tabelle 4-394: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC004 ... 740
Tabelle 4-395: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad ... 741
Tabelle 4-396: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC010 ... 742

Tabelle 4-397: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 742
Tabelle 4-398: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC010 743
Tabelle 4-399: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC010 743
Tabelle 4-400: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC010 743
Tabelle 4-401: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad 744
Tabelle 4-402: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC007 745
Tabelle 4-403: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 746
Tabelle 4-404: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC007 746
Tabelle 4-405: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der 300 mg täglich der Studie ARC007 746
Tabelle 4-406: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC007 747
Tabelle 4-407: Zusammenfassung der Operationalisierung Hypersensitivität über alle Studien 749
Tabelle 4-408: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 750
Tabelle 4-409: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 751
Tabelle 4-410: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 751
Tabelle 4-411: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003 752
Tabelle 4-412: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 752
Tabelle 4-413: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 752
Tabelle 4-414: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 753
Tabelle 4-415: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 754
Tabelle 4-416: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 754

Tabelle 4-417: Anzahl an Probanden mit mind. einer systemischen allergischen Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC004 755
Tabelle 4-418: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC004 755
Tabelle 4-419: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad 756
Tabelle 4-420: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC010 757
Tabelle 4-421: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 757
Tabelle 4-422: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC010 758
Tabelle 4-423: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 758
Tabelle 4-424: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC010 758
Tabelle 4-425: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad 759
Tabelle 4-426: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC007 760
Tabelle 4-427: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 760
Tabelle 4-428: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC007 761
Tabelle 4-429: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 761
Tabelle 4-430: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC007 761
Tabelle 4-431: Zusammenfassung der Operationalisierung Anaphylaktische Reaktionen über alle Studien 763
Tabelle 4-432: Anzahl der TEAEs mit gastrointestinalen Symptomen der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 764
Tabelle 4-433: Anteil an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 765
Tabelle 4-434 Anteil an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 765
Tabelle 4-435: Anteil an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerungsphase der Studie ARC003 766
Tabelle 4-436: Anteil an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 766

Tabelle 4-437: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus der Studie ARC003 766
Tabelle 4-438: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 767
Tabelle 4-439: Anzahl an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamte Studienphase der Studie ARC004 768
Tabelle 4-440: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus der Studie ARC004 768
Tabelle 4-441: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad 769
Tabelle 4-442: Anteil an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010 770
Tabelle 4-443: Anteil an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 770
Tabelle 4-444: Anteil an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerungsphase der Studie ARC010 771
Tabelle 4-445: Anteil an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 771
Tabelle 4-446: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus der Studie ARC010 771
Tabelle 4-447: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad 772
Tabelle 4-448: Anteil an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studie der Studie ARC007 773
Tabelle 4-449 Anteil an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 773
Tabelle 4-450: Anteil an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerungsphase der Studie ARC007 774
Tabelle 4-451: Anteil an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 774
Tabelle 4-452: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus der Studie ARC007 775
Tabelle 4-453: Zusammenfassung der Operationalisierung Gastrointestinale Symptome über alle Studien 776
Tabelle 4-454: Zusammenfassung der unter der Behandlung auftretenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen aus der Studie ARC003 777
Tabelle 4-455: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 aufgeteilt nach Auslöser 779
Tabelle 4-456: Anteil an Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 780

Tabelle 4-457: Anteil an Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 780
Tabelle 4-458: Anteil an Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 781
Tabelle 4-459: Anteil an Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 781
Tabelle 4-460: Zusammenfassung der unter der Behandlung auftretenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen aus der Studie ARC004 782
Tabelle 4-461: Zusammenfassung der unter der Behandlung auftretenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen aus der Studie ARC010 783
Tabelle 4-462: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 aufgeteilt nach Auslöser 785
Tabelle 4-463: Anteil an Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010 786
Tabelle 4-464: Anteil an Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 786
Tabelle 4-465: Anteil an Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 787
Tabelle 4-466: Anteil an Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 787
Tabelle 4-467: Zusammenfassung der unter der Behandlung auftretenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen aus der Studie ARC007 788
Tabelle 4-468: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 aufgeteilt nach Auslöser 790
Tabelle 4-469: Anteil an Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007 791
Tabelle 4-470: Anteil an Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 791
Tabelle 4-471: Anteil an Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 792
Tabelle 4-472: Anteil an Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 792
Tabelle 4-473: Zusammenfassung der Operationalisierung Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen über alle Studien 793
Tabelle 4-474: Zusammenfassung der unter der Behandlung auftretenden Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation bei allergischen Episoden aus der Studie ARC003 794
Tabelle 4-475: Anteil an Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 797
Tabelle 4-476: Anteil an Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 797

Tabelle 4-477: Anteil an Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 798
Tabelle 4-478: Anteil an Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 799
Tabelle 4-479: Zusammenfassung der unter der Behandlung auftretenden Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation aus der Studie ARC004 800
Tabelle 4-480: Zusammenfassung der unter der Behandlung auftretenden Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation bei allergischen Episoden aus der Studie ARC010 801
Tabelle 4-481: Anteil an Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC010 803
Tabelle 4-482: Anteil an Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010..... 803
Tabelle 4-483: Anteil an Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 804
Tabelle 4-484: Anteil an Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 804
Tabelle 4-485: Zusammenfassung der unter der Behandlung auftretenden Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation nach allergischer Reaktion in der Studie ARC007..... 805
Tabelle 4-486: Anteil an Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC007 808
Tabelle 4-487: Anteil an Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007..... 809
Tabelle 4-488: Anteil an Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung in der Studie ARC007..... 809
Tabelle 4-489: Anteil an Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 810
Tabelle 4-490: Anzahl der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, bei welchen Adrenalin als Notfallmedikation eingesetzt wurde, über alle Studien..... 811
Tabelle 4-491: Operationalisierung des Endpunkts: unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der Dosierung führen 813
Tabelle 4-492: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der Dosierung führen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 817
Tabelle 4-493: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad..... 818
Tabelle 4-494: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 819
Tabelle 4-495: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat..... 819

Tabelle 4-496 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 820

Tabelle 4-497: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 820

Tabelle 4-498: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC003 821

Tabelle 4-499: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC003 821

Tabelle 4-500: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC003 822

Tabelle 4-501: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 822

Tabelle 4-502: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 823

Tabelle 4-503: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC004 823

Tabelle 4-504: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC004 824

Tabelle 4-505: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC004 824

Tabelle 4-506: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad 825

Tabelle 4-507: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat 826

Tabelle 4-508 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat 826

Tabelle 4-509: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat 827

Tabelle 4-510: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC010 827

Tabelle 4-511: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC010 828

Tabelle 4-512: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC003 828

Tabelle 4-513: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad 829

Tabelle 4-514: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat 830

Tabelle 4-515: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat 830

Tabelle 4-516: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat 831

Tabelle 4-517: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat 831

Tabelle 4-518: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC007 832

Tabelle 4-519: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC007 832

Tabelle 4-520: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC007 833

Tabelle 4-521: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 834

Tabelle 4-522: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 835

Tabelle 4-523: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 835

Tabelle 4-524: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat ... 836

Tabelle 4-525: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat ... 836

Tabelle 4-526: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC003 ... 837

Tabelle 4-527: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad ... 837

Tabelle 4-528: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat ... 838

Tabelle 4-529: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC004 ... 838

Tabelle 4-530: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad ... 839

Tabelle 4-531: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat ... 840

Tabelle 4-532: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat ... 840

Tabelle 4-533: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat ... 841

Tabelle 4-534: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC010 ... 841

Tabelle 4-535: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC010 ... 842

Tabelle 4-536: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC010 ... 842

Tabelle 4-537: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad ... 843

Tabelle 4-538: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat 844

Tabelle 4-539: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat 844

Tabelle 4-540: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat 845

Tabelle 4-541: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat 845

Tabelle 4-542: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC007 846

Tabelle 4-543: Zusammenfassung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der Dosierung führen über alle Studien 848

Tabelle 4-544: Operationalisierung des Endpunkts: Veränderung der Asthmakontrolle 850

Tabelle 4-545: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: Veränderung der Asthmakontrolle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 851

Tabelle 4-546: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) in der Studie ARC003..... 853

Tabelle 4-547: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) in der Studie ARC003..... 854

Tabelle 4-548: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) in der Studie ARC004..... 855

Tabelle 4-549: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) in der Studie ARC004..... 856

Tabelle 4-550: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) in der Studie ARC010..... 857

Tabelle 4-551: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) in der Studie ARC010..... 858

Tabelle 4-552: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) in der Studie ARC007..... 859

Tabelle 4-553: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) in der Studie ARC007..... 860

Tabelle 4-554: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle mittels ACT, alle Studien 861

Tabelle 4 -555 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für Studie ARC003..... 864

Tabelle 4-556: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt 870

Tabelle 4-557: Baselinecharakteristika - Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 877

Tabelle 4-558: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC003) 878

Tabelle 4-559: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 878

Tabelle 4-560: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 1000 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 879

Tabelle 4-561: Baselinecharakteristika - Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* zwischen den weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 879

Tabelle 4-562: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC003) 880

Tabelle 4-563: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC003) 881

Tabelle 4-564: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 1000 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) ... 881

Tabelle 4-565: Baselinecharakteristika - Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 882

Tabelle 4-566: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika (Studie ARC003) 882

Tabelle 4-567: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa (Studie ARC003) 883

Tabelle 4-568: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 1000 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 884

Tabelle 4-569: Baselinecharakteristika - Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 (Studie ARC003) 884

Tabelle 4-570: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 885

Tabelle 4-571: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 (Studie ARC003) 886

Tabelle 4-572: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 1000 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 (Studie ARC003) 886

Tabelle 4-573: Baselinecharakteristika - Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* zwischen den Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 887

Tabelle 4-574: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC003) 888

Tabelle 4-575: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC003) 888
Tabelle 4-576: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 1000 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 889
Tabelle 4-577: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC003) 889
Tabelle 4-578: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 890
Tabelle 4-579: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 600 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 891
Tabelle 4-580: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC003) 891
Tabelle 4-581: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC003) 892
Tabelle 4-582: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 600 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 892
Tabelle 4-583: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika (Studie ARC003) 893
Tabelle 4-584: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa (Studie ARC003) 894
Tabelle 4-585: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 600 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 894
Tabelle 4-586: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 895
Tabelle 4-587: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 895
Tabelle 4-588: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 600 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 896
Tabelle 4-589: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC003) 896
Tabelle 4-590: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC003) 897
Tabelle 4-591: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 600 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 898
Tabelle 4-592: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC003) 898
Tabelle 4-593: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 899

Tabelle 4-594: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 300 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) ... 900
Tabelle 4-595: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC003) ... 900
Tabelle 4-596: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC003) ... 901
Tabelle 4-597: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 300 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) ... 901
Tabelle 4-598: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika (Studie ARC003) ... 902
Tabelle 4-599: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa (Studie ARC003) ... 903
Tabelle 4-600: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 300 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 903
Tabelle 4-601: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) ... 904
Tabelle 4-602: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) ... 904
Tabelle 4-603: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 300 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) ... 905
Tabelle 4-604: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC003) ... 906
Tabelle 4-605: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC003) ... 906
Tabelle 4-606: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 300 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) ... 907
Tabelle 4-607: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC003) ... 908
Tabelle 4-608: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) ... 908
Tabelle 4-609: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 100 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) ... 909
Tabelle 4-610: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC003) ... 909
Tabelle 4-611: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC003) ... 910
Tabelle 4-612: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 100 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) ... 911

Tabelle 4-613: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika (Studie ARC003) 911
Tabelle 4-614: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa (Studie ARC003) 912
Tabelle 4-615: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 100 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 913
Tabelle 4-616: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 913
Tabelle 4-617: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 914
Tabelle 4-618: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 100 mg zwischen den Studiengruppen, angepasst nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 915
Tabelle 4-619: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC003) 915
Tabelle 4-620: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC003) 916
Tabelle 4-621: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 100 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 916
Tabelle 4-622: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC003) 917
Tabelle 4-623: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 917
Tabelle 4-624: Bewertung des Effekts der Behandlung auf die Veränderung der maximal tolerierten Dosis bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 918
Tabelle 4-625: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC003) 918
Tabelle 4-626: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC003) 919
Tabelle 4-627: Bewertung des Effekts der Behandlung auf die Veränderung der maximal tolerierten Dosis bei den weiblichen und männlichen Patienten in der Studie ARC003 919
Tabelle 4-628: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika (Studie ARC003) 920
Tabelle 4-629: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa (Studie ARC003) 920
Tabelle 4-630: Bewertung des Effekts der Behandlung auf die Veränderung der maximal tolerierten Dosis nach Patienten aus Europa und Nordamerika in der Studie ARC003 921
Tabelle 4-631: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 921

Tabelle 4-632: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) .. 922

Tabelle 4-633: Bewertung des Effekts der Behandlung auf die Veränderung der maximal tolerierten Dosis nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 922

Tabelle 4-634: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei Patienten mit Asthma (Studie ARC003) 923

Tabelle 4-635: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei Patienten ohne Asthma (Studie ARC003) 923

Tabelle 4-636: Bewertung des Effekts der Behandlung auf die Veränderung der maximal tolerierten Dosis nach Patienten mit und ohne Asthma in der Studie ARC003 924

Tabelle 4-637: Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg und 100 mg Erdnussprotein bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004 924

Tabelle 4-638: Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg und 100 mg Erdnussprotein bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren von der Studie ARC004 925

Tabelle 4-639: Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg und 100 mg Erdnussprotein bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC004 925

Tabelle 4-640: Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg und 100 mg Erdnussprotein bei den männlichen Patienten in der Studie ARC004 926

Tabelle 4-641: Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg und 100 mg Erdnussprotein bei Patienten mit Asthma in der Studie ARC004 926

Tabelle 4-642: Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg und 100 mg Erdnussprotein bei Patienten ohne Asthma in der Studie ARC004 927

Tabelle 4-643: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein bei der Altersgruppe von 4 - 11 Jahren in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC004) 928

Tabelle 4-644: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein bei der Altersgruppe von 12 - 17 Jahren in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC004) 928

Tabelle 4-645: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein bei den weiblichen Patienten in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC004) 929

Tabelle 4-646: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein bei den männlichen Patienten in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC004) 929

Tabelle 4-647: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein bei den Patienten mit Asthma in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC004) 930

Tabelle 4-648: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein bei den Patienten ohne Asthma in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC004) 930

Tabelle 4-649: Baselinecharakteristika - Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 931

Tabelle 4-650: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC010) 932

Tabelle 4-651: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) ... 932
Tabelle 4-652: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 1000 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) ... 933
Tabelle 4-653: Baselinecharakteristika - Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* zwischen den weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) ... 933
Tabelle 4-654: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC010) ... 934
Tabelle 4-655: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC010) ... 935
Tabelle 4-656: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 1000 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) ... 935
Tabelle 4-657: Baselinecharakteristika - Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* zwischen den Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) ... 936
Tabelle 4-658: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC010) ... 937
Tabelle 4-659: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC010) ... 937
Tabelle 4-660: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 1000 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) ... 938
Tabelle 4-661: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC010) ... 938
Tabelle 4-662: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) ... 939
Tabelle 4-663: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 600 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) ... 940
Tabelle 4-664: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC010) ... 940
Tabelle 4-665: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC010) ... 941
Tabelle 4-666: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 600 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) ... 941
Tabelle 4-667: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC010) ... 942
Tabelle 4-668: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC010) ... 943
Tabelle 4-669: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 600 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) ... 943

Tabelle 4-670: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC010) 944
Tabelle 4-671: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 944
Tabelle 4-672: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 300 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 945
Tabelle 4-673: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC010) 945
Tabelle 4-674: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC010) 946
Tabelle 4-675: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 300 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) ... 947
Tabelle 4-676: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC010) 947
Tabelle 4-677: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC010) 948
Tabelle 4-678: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 300 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 948
Tabelle 4-679: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC010) 949
Tabelle 4-680: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 950
Tabelle 4-681: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 100 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 950
Tabelle 4-682: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC010) 951
Tabelle 4-683: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC010) 951
Tabelle 4-684: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 100 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) ... 952
Tabelle 4-685: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC010) 952
Tabelle 4-686: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC010) 954
Tabelle 4-687: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 100 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 954
Tabelle 4-688: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC010) 955

Tabelle 4-689: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 955

Tabelle 4-690: Bewertung des Effekts der Behandlung auf die Veränderung der maximal tolerierten Dosis nach bereinigten Altersgruppen 956

Tabelle 4-691: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC010) 956

Tabelle 4-692: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC010) 957

Tabelle 4-693: Bewertung des Effekts der Behandlung auf die Veränderung der maximal tolerierten Dosis nach Geschlechtergruppen 957

Tabelle 4-694: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei Patienten mit Asthma (Studie ARC010) 958

Tabelle 4-695: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei Patienten ohne Asthma (Studie ARC010) 958

Tabelle 4-696: Bewertung des Effekts der Behandlung auf die Veränderung der maximal tolerierten Dosis nach bereinigten Gruppen mit und ohne Asthma 959

Tabelle 4-697: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC003) 959

Tabelle 4-698: Anteil der Patienten in der Altersgruppe 4 - 11 Jahre, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 960

Tabelle 4-699: Anteil der Patienten in der Altersgruppe 4 - 11 Jahre, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 961

Tabelle 4-700: Anteil der Patienten in der Altersgruppe 4 - 11 Jahre, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 961

Tabelle 4-701: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 962

Tabelle 4-702: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 963

Tabelle 4-703: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 963

Tabelle 4-704: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 964

Tabelle 4-705: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC003) 965

Tabelle 4-706: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC003) 965
Tabelle 4-707: Anteil der weiblichen Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 966
Tabelle 4-708: Anteil der weiblichen Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 966
Tabelle 4-709: Anteil der weiblichen Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 968
Tabelle 4-710: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC003) 968
Tabelle 4-711: Anteil der männlichen Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 969
Tabelle 4-712: Anteil der männlichen Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 970
Tabelle 4-713: Anteil der männlichen Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 970
Tabelle 4-714: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC003) 971
Tabelle 4-715: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika (Studie ARC003) 971
Tabelle 4-716: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 972
Tabelle 4-717: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 973
Tabelle 4-718: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 973
Tabelle 4-719: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa (Studie ARC003) 974
Tabelle 4-720: Anteil der Patienten aus Europa, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 975

Tabelle 4-721: Anteil der Patienten aus Europa, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 975

Tabelle 4-722: Anteil der Patienten aus Europa, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 976

Tabelle 4-723: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (ARC003) 977

Tabelle 4-724: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 977

Tabelle 4-725: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 978

Tabelle 4-726: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 979

Tabelle 4-727: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 979

Tabelle 4-728: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 980

Tabelle 4-729: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 981

Tabelle 4-730: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 981

Tabelle 4-731: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 982

Tabelle 4-732: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (ARC003) 983

Tabelle 4-733: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC003)..... 983

Tabelle 4-734: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 984

Tabelle 4-735: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 984

Tabelle 4-736: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 986

Tabelle 4-737: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC003) 986

Tabelle 4-738: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 987

Tabelle 4-739: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 987

Tabelle 4-740: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 988

Tabelle 4-741: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC003)..... 989

Tabelle 4-742: Maximaler Schweregrad bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003) 990

Tabelle 4-743: Maximaler Schweregrad bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003) 991

Tabelle 4-744: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 993

Tabelle 4-745: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 993

Tabelle 4-746: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC003)..... 994

Tabelle 4-747: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)..... 994

Tabelle 4-748: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)..... 995

Tabelle 4-749: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC003) 996

Tabelle 4-750: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 996

Tabelle 4-751: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 997

Tabelle 4-752: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC003) 998

Tabelle 4-753: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 998

Tabelle 4-754: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 999

Tabelle 4-755: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC003) 999

Tabelle 4-756: Maximaler Schweregrad bei den weiblichen Patienten bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003) 1001

Tabelle 4-757: Maximaler Schweregrad bei den männlichen Patienten bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003) 1002

Tabelle 4-758: Anteil der weiblichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1003

Tabelle 4-759: Anteil der männlichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1003

Tabelle 4-760: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC003) 1004

Tabelle 4-761: Anteil der weiblichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1004

Tabelle 4-762: Anteil der männlichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1005

Tabelle 4-763: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC003) 1006

Tabelle 4-764: Anteil der weiblichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1006

Tabelle 4-765: Anteil der männlichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1007

Tabelle 4-766: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC003) 1008

Tabelle 4-767: Anteil der weiblichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1008

Tabelle 4-768: Anteil der männlichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1009

Tabelle 4-769: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC003) 1009

Tabelle 4-770: Maximaler Schweregrad bei den Patienten aus Nordamerika bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003) 1011

Tabelle 4-771: Maximaler Schweregrad bei den Patienten aus Europa bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003) 1012

Tabelle 4-772: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1013

Tabelle 4-773: Anteil der Patienten aus Europa, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1013

Tabelle 4-774: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (ARC003) 1014

Tabelle 4-775: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1014

Tabelle 4-776: Anteil der Patienten aus Europa, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1015

Tabelle 4-777: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (ARC003) 1016

Tabelle 4-778: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1016

Tabelle 4-779: Anteil der Patienten aus Europa, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1017

Tabelle 4-780: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (ARC003) 1018

Tabelle 4-781: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1018

Tabelle 4-782: Anteil der Patienten aus Europa, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1019

Tabelle 4-783: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (ARC003) 1019

Tabelle 4-784: Maximaler Schweregrad bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003) 1021

Tabelle 4-785: Maximaler Schweregrad bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003) 1022

Tabelle 4-786: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1023

Tabelle 4-787: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1023

Tabelle 4-788: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (ARC003) 1024

Tabelle 4-789: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1024

Tabelle 4-790: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1025

Tabelle 4-791: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (ARC003) 1026

Tabelle 4-792: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1026

Tabelle 4-793: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1027

Tabelle 4-794: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (ARC003) 1028

Tabelle 4-795: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1028

Tabelle 4-796: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1029

Tabelle 4-797: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (ARC003) 1030

Tabelle 4-798: Maximaler Schweregrad bei den Patienten mit Asthma bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003) 1031

Tabelle 4-799: Maximaler Schweregrad bei den Patienten ohne Asthma bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003) 1032

Tabelle 4-800: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1033

Tabelle 4-801: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1033

Tabelle 4-802: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC003) 1034

Tabelle 4-803: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1034

Tabelle 4-804: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1035

Tabelle 4-805: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC003) 1036

Tabelle 4-806: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1036

Tabelle 4-807: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1037

Tabelle 4-808: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC003) 1038

Tabelle 4-809: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1038

Tabelle 4-810: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1039

Tabelle 4-811: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und Patienten ohne Asthma (ARC003) 1040

Tabelle 4-812: Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC003) 1040

Tabelle 4-813: Anteil der Patienten in der Altersgruppe 4 - 11 Jahre, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 1041

Tabelle 4-814: Anteil der Patienten in der Altersgruppe 4 - 11 Jahre, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 1041

Tabelle 4-815: Anteil der Patienten in der Altersgruppe 4 - 11 Jahre, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 1042

Tabelle 4-816: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)..... 1043

Tabelle 4-817: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 1043

Tabelle 4-818: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 1044

Tabelle 4-819: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 1045

Tabelle 4-820: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC003)..... 1045

Tabelle 4-821: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC003)..... 1046

Tabelle 4-822: Anteil der weiblichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 1046

Tabelle 4-823: Anteil der weiblichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 1047

Tabelle 4-824: Anteil der weiblichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 1048

Tabelle 4-825: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC003)..... 1048

Tabelle 4-826: Anteil der männlichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 1049

Tabelle 4-827: Anteil der männlichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 1049

Tabelle 4-828: Anteil der männlichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 1050

Tabelle 4-829: Behandlungseffekte Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC003) 1051

Tabelle 4-830: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika (Studie ARC003) 1051

Tabelle 4-831: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 1052

Tabelle 4-832: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 1052

Tabelle 4-833: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 1053

Tabelle 4-834: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa (Studie ARC003) 1054

Tabelle 4-835: Anteil der Patienten aus Europa, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 1054

Tabelle 4-836: Anteil der Patienten aus Europa, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 1055

Tabelle 4-837: Anteil der Patienten aus Europa, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 1056

Tabelle 4-838: Behandlungseffekte Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (ARC003) 1056

Tabelle 4-839: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1057

Tabelle 4-840: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 1057

Tabelle 4-841: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 1058

Tabelle 4-842: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 1059

Tabelle 4-843: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)..... 1059

Tabelle 4-844: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 1060

Tabelle 4-845: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 1061

Tabelle 4-846: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 1061

Tabelle 4-847: Behandlungseffekte Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (ARC003) 1062

Tabelle 4-848: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC003) 1062

Tabelle 4-849: Anteil der Patienten mit Asthma, die 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 1063

Tabelle 4-850: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 1063

Tabelle 4-851: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 1064

Tabelle 4-852: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC003) 1065

Tabelle 4-853: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 1065

Tabelle 4-854: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003) 1066

Tabelle 4-855: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)..... 1067

Tabelle 4-856: Behandlungseffekte Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC003)..... 1067

Tabelle 4-857: Maximaler Schweregrad bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)..... 1068

Tabelle 4-858: Maximaler Schweregrad bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003) 1069

Tabelle 4-859: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1071

Tabelle 4-860: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1071

Tabelle 4-861: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC003)..... 1072

Tabelle 4-862: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)..... 1072

Tabelle 4-863: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)..... 1073

Tabelle 4-864: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC003)..... 1074

Tabelle 4-865: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)..... 1074

Tabelle 4-866: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)..... 1075

Tabelle 4-867: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC003)..... 1076

Tabelle 4-868: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)..... 1076

Tabelle 4-869: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)..... 1077

Tabelle 4-870: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC003)..... 1078

Tabelle 4-871: Maximaler Schweregrad bei den weiblichen Patienten bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)..... 1079

Tabelle 4-872: Maximaler Schweregrad bei den männlichen Patienten bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)..... 1080

Tabelle 4-873: Anteil der weiblichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)..... 1081

Tabelle 4-874: Anteil der männlichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1081

Tabelle 4-875: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC003) 1082

Tabelle 4-876: Anteil der weiblichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1083

Tabelle 4-877: Anteil der männlichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1083

Tabelle 4-878: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC003) 1084

Tabelle 4-879: Anteil der weiblichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1085

Tabelle 4-880: Anteil der männlichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1085

Tabelle 4-881: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC003) 1086

Tabelle 4-882: Anteil der weiblichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1087

Tabelle 4-883: Anteil der männlichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1087

Tabelle 4-884: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC003) 1088

Tabelle 4-885: Maximaler Schweregrad bei den Patienten aus Nordamerika bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003) 1089

Tabelle 4-886: Maximaler Schweregrad bei den Patienten aus Europa bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003) 1090

Tabelle 4-887: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1091

Tabelle 4-888: Anteil der Patienten aus Europa, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1091

Tabelle 4-889: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (ARC003) 1092

Tabelle 4-890: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1092

Tabelle 4-891: Anteil der Patienten aus Europa, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1093

Tabelle 4-892: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (ARC003) 1094

Tabelle 4-893: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1094

Tabelle 4-894: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (ARC003) 1095

Tabelle 4-895: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1096

Tabelle 4-896: Anteil der Patienten aus Europa, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1096

Tabelle 4-897: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt und Patienten aus Nordamerika und Europa (ARC003) 1097

Tabelle 4-898: Maximaler Schweregrad bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003) 1098

Tabelle 4-899: Maximaler Schweregrad bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003) 1099

Tabelle 4-900: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren

maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1101

Tabelle 4-901: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1101

Tabelle 4-902: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (ARC003) 1102

Tabelle 4-903: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1102

Tabelle 4-904: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1103

Tabelle 4-905: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (ARC003) 1104

Tabelle 4-906: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)..... 1105

Tabelle 4-907: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)..... 1105

Tabelle 4-908: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (ARC003) 1106

Tabelle 4-909: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)..... 1107

Tabelle 4-910: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)..... 1107

Tabelle 4-911: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (ARC003) 1108

Tabelle 4-912: Maximaler Schweregrad bei den Patienten mit Asthma bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003) 1109

Tabelle 4-913: Maximaler Schweregrad bei den Patienten ohne Asthma bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003) 1110

Tabelle 4-914: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1111

Tabelle 4-915: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1111

Tabelle 4-916: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC003) 1112

Tabelle 4-917: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1112

Tabelle 4-918: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1113

Tabelle 4-919: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC003) 1114

Tabelle 4-920: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1114

Tabelle 4-921: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1115

Tabelle 4-922: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC003) 1116

Tabelle 4-923: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1116

Tabelle 4-924: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003) 1117

Tabelle 4-925: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC003)..... 1117

Tabelle 4-926: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003..... 1119

Tabelle 4-927: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis während der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 1120

Tabelle 4-928: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei der Altersgruppe 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003..... 1121

Tabelle 4-929: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei der Altersgruppe 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1122

Tabelle 4-930: Bewertung des Effekts der Behandlung auf den Schweregrad bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003..... 1122

Tabelle 4-931: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 1123

Tabelle 4-932: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 1124

Tabelle 4-933: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003 1125

Tabelle 4-934: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003 1126

Tabelle 4-935: Bewertung des Effekts der Behandlung auf den Schweregrad bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in der Studie ARC003..... 1127

Tabelle 4-936: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 1127

Tabelle 4-937: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 1128

Tabelle 4-938: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003..... 1130

Tabelle 4-939: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 1131

Tabelle 4-940: Bewertung des Effekts der Behandlung auf den Schweregrad bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit zwischen den regionalen Gruppen in der Studie ARC003 1131

Tabelle 4-941: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1132

Tabelle 4-942: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1133

Tabelle 4-943: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1134

Tabelle 4-944: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1135

Tabelle 4-945: Bewertung des Effekts der Behandlung auf den Schweregrad bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit zwischen den Gruppen mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1136

Tabelle 4-946: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 1137

Tabelle 4-947: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 1138

Tabelle 4-948: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003 1138

Tabelle 4-949: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003 1139

Tabelle 4-950: Bewertung des Effekts der Behandlung auf den Schweregrad bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit zwischen den Gruppen mit und ohne Asthma in der Studie ARC003 1140

Tabelle 4-951: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen bei den Patienten zwischen 4 – 11 Jahren (Studie ARC004) 1142

Tabelle 4-952: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen bei den Patienten zwischen 12 – 17 Jahren (Studie ARC004) 1143

Tabelle 4-953: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen bei den weiblichen Patienten (Studie ARC004) 1144

Tabelle 4-954: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen bei den männlichen Patienten (Studie ARC004) 1145
Tabelle 4-955: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC004) 1146
Tabelle 4-956: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC004) 1147
Tabelle 4-957: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 – 11 Jahren, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC004) 1148
Tabelle 4-958: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 – 17 Jahren, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC004) 1149
Tabelle 4-959: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC004) 1150
Tabelle 4-960: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC004) 1150
Tabelle 4-961: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC004) 1151
Tabelle 4-962: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC004) 1152
Tabelle 4-963: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 – 11 Jahren (Studie ARC010) 1154
Tabelle 4-964: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1154
Tabelle 4-965: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1155
Tabelle 4-966: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1156
Tabelle 4-967: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 1157
Tabelle 4-968: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1157
Tabelle 4-969: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1158

Tabelle 4-970: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1159

Tabelle 4-971: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC010) 1159

Tabelle 4-972: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC010) 1160

Tabelle 4-973: Anteil der weiblichen Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1160

Tabelle 4-974: Anteil der weiblichen Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1161

Tabelle 4-975: Anteil der weiblichen Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1162

Tabelle 4-976: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC010) 1163

Tabelle 4-977: Anteil der männlichen Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1163

Tabelle 4-978: Anteil der männlichen Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1164

Tabelle 4-979: Anteil der männlichen Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1165

Tabelle 4-980: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC010) 1165

Tabelle 4-981: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC010) 1166

Tabelle 4-982: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1166

Tabelle 4-983: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1167

Tabelle 4-984: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1168

Tabelle 4-985: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC010) 1168

Tabelle 4-986: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)..... 1169

Tabelle 4-987: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)..... 1170

Tabelle 4-988: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)..... 1170

Tabelle 4-989: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC010)..... 1171

Tabelle 4-990: Maximaler Schweregrad bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010) 1172

Tabelle 4-991: Maximaler Schweregrad bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010) 1173

Tabelle 4-992: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1175

Tabelle 4-993: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1175

Tabelle 4-994: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC010)..... 1176

Tabelle 4-995: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)..... 1176

Tabelle 4-996: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)..... 1177

Tabelle 4-997: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC010) 1178

Tabelle 4-998: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)..... 1179

Tabelle 4-999: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1179

Tabelle 4-1000: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC010) 1180

Tabelle 4-1001: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1180

Tabelle 4-1002: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1181

Tabelle 4-1003: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC010) 1182

Tabelle 4-1004: Maximaler Schweregrad bei den weiblichen Patienten bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010) 1183

Tabelle 4-1005: Maximaler Schweregrad bei den männlichen Patienten bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010) 1184

Tabelle 4-1006: Anteil der weiblichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1186

Tabelle 4-1007: Anteil der männlichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1186

Tabelle 4-1008: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC010) 1187

Tabelle 4-1009: Anteil der weiblichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1187

Tabelle 4-1010: Anteil der männlichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1188

Tabelle 4-1011: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC010) 1189

Tabelle 4-1012: Anteil der weiblichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad

hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1189

Tabelle 4-1013: Anteil der männlichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1190

Tabelle 4-1014: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC010) 1191

Tabelle 4-1015: Anteil der weiblichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1191

Tabelle 4-1016: Anteil der männlichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1192

Tabelle 4-1017: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC010) 1192

Tabelle 4-1018: Maximaler Schweregrad bei den Patienten mit Asthma bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010) 1194

Tabelle 4-1019: Maximaler Schweregrad bei den Patienten ohne Asthma bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010) 1195

Tabelle 4-1020: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1196

Tabelle 4-1021: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1196

Tabelle 4-1022: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC010) 1197

Tabelle 4-1023: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1197

Tabelle 4-1024: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1198

Tabelle 4-1025: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC010) 1199

Tabelle 4-1026: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1199

Tabelle 4-1027: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1200

Tabelle 4-1028: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC010) 1200

Tabelle 4-1029: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1201

Tabelle 4-1030: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1201

Tabelle 4-1031: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC010)..... 1202

Tabelle 4-1032: Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC010) 1203

Tabelle 4-1033: Anteil der Patienten in der Altersgruppe 4 - 11 Jahre, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)..... 1203

Tabelle 4-1034: Anteil der Patienten in der Altersgruppe 4 - 11 Jahre, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)..... 1204

Tabelle 4-1035: Anteil der Patienten in der Altersgruppe 4 - 11 Jahre, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1205

Tabelle 4-1036: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)..... 1205

Tabelle 4-1037: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)..... 1206

Tabelle 4-1038: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)..... 1207

Tabelle 4-1039: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1207

Tabelle 4-1040: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC010) 1208

Tabelle 4-1041: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC010) 1208

Tabelle 4-1042: Anteil der weiblichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1209

Tabelle 4-1043: Anteil der weiblichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1210

Tabelle 4-1044: Anteil der weiblichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1210

Tabelle 4-1045: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC010) 1211

Tabelle 4-1046: Anteil der männlichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1211

Tabelle 4-1047: Anteil der männlichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1212

Tabelle 4-1048: Anteil der männlichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1213

Tabelle 4-1049: Behandlungseffekte Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC010) 1213

Tabelle 4-1050: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC010) 1214

Tabelle 4-1051: Anteil der Patienten mit Asthma, die 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1215

Tabelle 4-1052: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1215

Tabelle 4-1053: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1216

Tabelle 4-1054: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC010) 1217

Tabelle 4-1055: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1217

Tabelle 4-1056: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010) 1218

Tabelle 4-1057: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)..... 1219

Tabelle 4-1058: Behandlungseffekte Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC010)..... 1219

Tabelle 4-1059: Maximaler Schweregrad bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010) 1220

Tabelle 4-1060: Maximaler Schweregrad bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010) 1221

Tabelle 4-1061: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1222

Tabelle 4-1062: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1222

Tabelle 4-1063: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC010)..... 1223

Tabelle 4-1064: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)..... 1223

Tabelle 4-1065: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)..... 1224

Tabelle 4-1066: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC010) 1225

Tabelle 4-1067: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)..... 1225

Tabelle 4-1068: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)..... 1226

Tabelle 4-1069: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw.

neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC010) 1226

Tabelle 4-1070: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1227

Tabelle 4-1071: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1227

Tabelle 4-1072: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC010) 1228

Tabelle 4-1073: Maximaler Schweregrad bei den weiblichen Patienten bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010) 1229

Tabelle 4-1074: Maximaler Schweregrad bei den männlichen Patienten bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010) 1230

Tabelle 4-1075: Anteil der weiblichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1231

Tabelle 4-1076: Anteil der männlichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1231

Tabelle 4-1077: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC010) 1232

Tabelle 4-1078: Anteil der weiblichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1232

Tabelle 4-1079: Anteil der männlichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1233

Tabelle 4-1080: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC010) 1234

Tabelle 4-1081: Anteil der weiblichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1234

Tabelle 4-1082: Anteil der männlichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1235

Tabelle 4-1083: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC010) 1235

Tabelle 4-1084: Anteil der weiblichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1236

Tabelle 4-1085: Anteil der männlichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1236

Tabelle 4-1086: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC010) 1237

Tabelle 4-1087: Maximaler Schweregrad bei den Patienten mit Asthma bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010) 1238

Tabelle 4-1088: Maximaler Schweregrad bei den Patienten ohne Asthma bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010) 1239

Tabelle 4-1089: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1240

Tabelle 4-1090: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1240

Tabelle 4-1091: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC010) 1241

Tabelle 4-1092: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1241

Tabelle 4-1093: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1242

Tabelle 4-1094: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC010) 1243

Tabelle 4-1095: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1243

Tabelle 4-1096: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad

hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1244

Tabelle 4-1097: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC010) 1244

Tabelle 4-1098: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1245

Tabelle 4-1099: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC010) 1245

Tabelle 4-1100: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC010)..... 1246

Tabelle 4-1101: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 – 11 Jahren in der Studie ARC010 1247

Tabelle 4-1102: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den Patienten zwischen 4 – 11 Jahren in der Studie ARC010 1248

Tabelle 4-1103: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010..... 1249

Tabelle 4-1104: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010..... 1250

Tabelle 4-1105: Bewertung des Effekts der Behandlung auf den Schweregrad bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010..... 1251

Tabelle 4-1106: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010 1251

Tabelle 4-1107: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010 1252

Tabelle 4-1108: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010 1253

Tabelle 4-1109: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010 1254

Tabelle 4-1110: Bewertung des Effekts der Behandlung auf den Schweregrad bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit zwischen den Geschlechtsgruppen in der Studie ARC010 1255

Tabelle 4-1111: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 1256

Tabelle 4-1112: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 1257

Tabelle 4-1113: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 1258

Tabelle 4-1114: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 1259

Tabelle 4-1115: Bewertung des Effekts der Behandlung auf den Schweregrad bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit zwischen den Gruppen mit und ohne Asthma in der Studie ARC010 1259

Tabelle 4-1116: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC003) 1261

Tabelle 4-1117: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 1261

Tabelle 4-1118: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 1262

Tabelle 4-1119: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC003) 1263

Tabelle 4-1120: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC003) 1263

Tabelle 4-1121: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 1264

Tabelle 4-1122: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika (Studie ARC003) 1264

Tabelle 4-1123: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa (Studie ARC003) 1265

Tabelle 4-1124: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 1265

Tabelle 4-1125: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1266

Tabelle 4-1126: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1266

Tabelle 4-1127: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1267

Tabelle 4-1128: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC003) 1267

Tabelle 4-1129: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC003) 1268

Tabelle 4-1130: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 1269

Tabelle 4-1131: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC003) 1269

Tabelle 4-1132: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 1270

Tabelle 4-1133: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 1270

Tabelle 4-1134: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC003) 1271

Tabelle 4-1135: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC003) 1271

Tabelle 4-1136: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 1272

Tabelle 4-1137: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika (Studie ARC003) 1272

Tabelle 4-1138: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa (Studie ARC003) 1273

Tabelle 4-1139: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 1273

Tabelle 4-1140: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1274

Tabelle 4-1141: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1274

Tabelle 4-1142: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1275

Tabelle 4-1143: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC003) 1275

Tabelle 4-1144: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC003) 1276

Tabelle 4-1145: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 1276

Tabelle 4-1146: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen bis einschließlich 2000 mg bei den Altersgruppen 4 - 11 und 12 - 17 in der Studie ARC004 1277

Tabelle 4-1147: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen bis einschließlich 2000 mg bei den weiblichen und männlichen Patienten in der Studie ARC004 1278

Tabelle 4-1148: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen bis einschließlich 2000 mg bei den Patienten mit und ohne Asthma in der Studie ARC004 1278

Tabelle 4-1149: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC010) 1279

Tabelle 4-1150: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 1280

Tabelle 4-1151: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 1280

Tabelle 4-1152: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC010) 1281

Tabelle 4-1153: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC010) 1281

Tabelle 4-1154: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 1282

Tabelle 4-1155: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC010) 1282

Tabelle 4-1156: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC010) 1283

Tabelle 4-1157: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 1283

Tabelle 4-1158: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC010) 1284

Tabelle 4-1159: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 1284

Tabelle 4-1160: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 1285

Tabelle 4-1161: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC010) 1285

Tabelle 4-1162: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC010) 1286

Tabelle 4-1163: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 1287

Tabelle 4-1164: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC010) 1287

Tabelle 4-1165: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC010) 1288

Tabelle 4-1166: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 1288

Tabelle 4-1167: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC003) 1289

Tabelle 4-1168: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 1289

Tabelle 4-1169: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 1291

Tabelle 4-1170: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC003) 1291

Tabelle 4-1171: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 1292

Tabelle 4-1172: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 1292

Tabelle 4-1173: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den weiblichen Patienten (Studie ARC003) 1293

Tabelle 4-1174: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den männlichen Patienten (Studie ARC003) 1294

Tabelle 4-1175: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 1294

Tabelle 4-1176: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den weiblichen Patienten (Studie ARC003) 1295

Tabelle 4-1177: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den männlichen Patienten (Studie ARC003) 1295

Tabelle 4-1178: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach den weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 1296

Tabelle 4-1179: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten aus Nordamerika (Studie ARC003) 1296

Tabelle 4-1180: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten aus Europa (Studie ARC003) 1297

Tabelle 4-1181: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 1298

Tabelle 4-1182: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten aus Nordamerika (Studie ARC003) 1298

Tabelle 4-1183: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten aus Europa (Studie ARC003) 1299

Tabelle 4-1184: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 1299

Tabelle 4-1185: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)..... 1300

Tabelle 4-1186: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1300

Tabelle 4-1187: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1301

Tabelle 4-1188: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)..... 1302

Tabelle 4-1189: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)..... 1303

Tabelle 4-1190: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1303

Tabelle 4-1191: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC003)..... 1304

Tabelle 4-1192: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC003) 1305

Tabelle 4-1193: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1305

Tabelle 4-1194: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC003) 1306

Tabelle 4-1195: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC003)..... 1306

Tabelle 4-1196: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma in der Studie ARC004 (Studie ARC003)..... 1307

Tabelle 4-1197: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC004) 1308

Tabelle 4-1198: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC004) 1309

Tabelle 4-1199: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den weiblichen Patienten (Studie ARC004) 1309

Tabelle 4-1200: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den männlichen Patienten (Studie ARC004) 1310

Tabelle 4-1201: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC004) 1311

Tabelle 4-1202: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC004)..... 1311

Tabelle 4-1203: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC010) 1312

Tabelle 4-1204: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 1312

Tabelle 4-1205: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)..... 1313

Tabelle 4-1206: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC010) 1313

Tabelle 4-1207: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 1314

Tabelle 4-1208: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 1315

Tabelle 4-1209: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den weiblichen Patienten (Studie ARC010)..... 1315

Tabelle 4-1210: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den männlichen Patienten (Studie ARC010)..... 1316

Tabelle 4-1211: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)..... 1316

Tabelle 4-1212: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den weiblichen Patienten (Studie ARC010) 1317

Tabelle 4-1213: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den männlichen Patienten (Studie ARC010) 1317

Tabelle 4-1214: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach den weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 1318

Tabelle 4-1215: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC010) 1319

Tabelle 4-1216: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC010) 1319

Tabelle 4-1217: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 1320

Tabelle 4-1218: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC010) 1320

Tabelle 4-1219: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC010) 1321

Tabelle 4-1220: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 1321

Tabelle 4-1221: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 1322

Tabelle 4-1222: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1323

Tabelle 4-1223: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 1323

Tabelle 4-1224: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 1324

Tabelle 4-1225: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 1324

Tabelle 4-1226: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 1325

Tabelle 4-1227: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1325

Tabelle 4-1228: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 1326

Tabelle 4-1229: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 1327

Tabelle 4-1230: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1327

Tabelle 4-1231: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 1328

Tabelle 4-1232: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 1328

Tabelle 4-1233: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003 1329

Tabelle 4-1234: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003) 1329

Tabelle 4-1235: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003 1330

Tabelle 4-1236: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 1330

Tabelle 4-1237: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 1331

Tabelle 4-1238: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003 1331

Tabelle 4-1239: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003) 1332

Tabelle 4-1240: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 1332

Tabelle 4-1241: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003 1333

Tabelle 4-1242: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003) 1333

Tabelle 4-1243: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 1334

Tabelle 4-1244: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 1334

Tabelle 4-1245: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003) 1335

Tabelle 4-1246: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 1335

Tabelle 4-1247: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003) 1336

Tabelle 4-1248: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 1336

Tabelle 4-1249: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 1337

Tabelle 4-1250: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003) 1338

Tabelle 4-1251: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 1338

Tabelle 4-1252: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 1339

Tabelle 4-1253: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003) 1339

Tabelle 4-1254: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 1340

Tabelle 4-1255: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 1341

Tabelle 4-1256: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003) 1341

Tabelle 4-1257: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 1342

Tabelle 4-1258: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003) 1342

Tabelle 4-1259: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 1343

Tabelle 4-1260: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 1343

Tabelle 4-1261: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003) 1344

Tabelle 4-1262: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 1344

Tabelle 4-1263: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003) 1345

Tabelle 4-1264: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 1345

Tabelle 4-1265: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003 1346

Tabelle 4-1266: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003) 1346

Tabelle 4-1267: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 1347

Tabelle 4-1268: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003) 1347

Tabelle 4-1269: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 1348

Tabelle 4-1270: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003 1348

Tabelle 4-1271: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003) 1349

Tabelle 4-1272: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 1349

Tabelle 4-1273: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003 1350

Tabelle 4-1274: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003) 1351

Tabelle 4-1275: Versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit, bereinigt nach Therapiedauer für die Altersgruppen in der Studie ARC004 1351

Tabelle 4-1276: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC004 1351

Tabelle 4-1277: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC004 1352

Tabelle 4-1278: Versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit, bereinigt nach Therapiedauer für die Geschlechtsgruppen in der Studie ARC004 1353

Tabelle 4-1279: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC004 1353

Tabelle 4-1280: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den männlichen Patienten in der Studie ARC004 1354

Tabelle 4-1281: Versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit, bereinigt nach Therapiedauer für die Patienten mit und ohne Asthma in der Studie ARC004 1354

Tabelle 4-1282: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC004 1355

Tabelle 4-1283: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC004 1355

Tabelle 4-1284: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 1356

Tabelle 4-1285: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1356

Tabelle 4-1286: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 1357

Tabelle 4-1287: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 1357

Tabelle 4-1288: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1358

Tabelle 4-1289: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 1359

Tabelle 4-1290: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 1359

Tabelle 4-1291: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1360

Tabelle 4-1292: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 1360

Tabelle 4-1293: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 1361

Tabelle 4-1294: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1361

Tabelle 4-1295: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 1362

Tabelle 4-1296: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010 1362

Tabelle 4-1297: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010 1363

Tabelle 4-1298: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 1364

Tabelle 4-1299: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010 1364

Tabelle 4-1300: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010 1365

Tabelle 4-1301: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC010) 1365

Tabelle 4-1302: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010 1366

Tabelle 4-1303: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1366

Tabelle 4-1304: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC010) 1367

Tabelle 4-1305: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010 1367

Tabelle 4-1306: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010 1368

Tabelle 4-1307: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC010) 1368

Tabelle 4-1308: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 1369

Tabelle 4-1309: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 1369

Tabelle 4-1310: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 1370

Tabelle 4-1311: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 1370

Tabelle 4-1312: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 1371

Tabelle 4-1313: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC010) 1372

Tabelle 4-1314: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 1372

Tabelle 4-1315: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 1373

Tabelle 4-1316: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC010) 1373

Tabelle 4-1317: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 1374

Tabelle 4-1318: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 1374

Tabelle 4-1319: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC010) 1375

Tabelle 4-1320: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 1375

Tabelle 4-1321: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 1376

Tabelle 4-1322: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 1377

Tabelle 4-1323: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007 1377

Tabelle 4-1324: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007 1378

Tabelle 4-1325: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 1378

Tabelle 4-1326: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC007 1379

Tabelle 4-1327: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC007 1379

Tabelle 4-1328: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 1380

Tabelle 4-1329: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 1382

Tabelle 4-1330: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1383

Tabelle 4-1331: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1384

Tabelle 4-1332: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 1384

Tabelle 4-1333: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003 1385

Tabelle 4-1334: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten in der Studie ARC003 1386

Tabelle 4-1335: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Studie ARC003 für Patienten aus Nordamerika 1386

Tabelle 4-1336: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 1387

Tabelle 4-1337: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in der Studie ARC003 1388

Tabelle 4-1338: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 ... 1389

Tabelle 4-1339: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 1390

Tabelle 4-1340: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 1391

Tabelle 4-1341: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 1391

Tabelle 4-1342: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003 1392

Tabelle 4-1343: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in der Studie ARC003 1393

Tabelle 4-1344: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Studie ARC003 bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 ... 1394

Tabelle 4-1345: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 ... 1395

Tabelle 4-1346: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Abschlussvisite bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 ... 1396

Tabelle 4-1347: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 ... 1396

Tabelle 4-1348: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003 ... 1397

Tabelle 4-1349: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Abschlussvisite zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in der Studie ARC003. ... 1398

Tabelle 4-1350: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 ... 1398

Tabelle 4-1351: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 ... 1399

Tabelle 4-1352: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in der Studie ARC003. ... 1400

Tabelle 4-1353: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 ... 1401

Tabelle 4-1354: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 1402

Tabelle 4-1355: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 ... 1403

Tabelle 4-1356: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003 ... 1403

Tabelle 4-1357: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003 ... 1404

Tabelle 4-1358: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Asthma aus der Studie ARC003 ... 1405

Tabelle 4-1359: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 ... 1406

Tabelle 4-1360: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 ... 1407

Tabelle 4-1361: Vergleich der Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Abschlussvisite (Studie ARC003) ... 1408

Tabelle 4-1362: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 1408
Tabelle 4-1363: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003 1409
Tabelle 4-1364: Vergleich der Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 1410
Tabelle 4-1365: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 1410
Tabelle 4-1366: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 1411
Tabelle 4-1367: Vergleich der Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 1412
Tabelle 4-1368: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1413
Tabelle 4-1369: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1414
Tabelle 4-1370: Vergleich der Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1415
Tabelle 4-1371: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 1415
Tabelle 4-1372: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003 1416
Tabelle 4-1373: Vergleich der Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 1417
Tabelle 4-1374: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC004 1418
Tabelle 4-1375: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC004 1419
Tabelle 4-1376: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei weiblichen Patienten in der Studie ARC004 1420
Tabelle 4-1377: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei männlichen Patienten in der Studie ARC004 1421
Tabelle 4-1378: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei Patienten mit Asthma in der Studie ARC004 1422
Tabelle 4-1379: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei Patienten ohne Asthma in der Studie ARC004 1423
Tabelle 4-1380: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC004 1424

Tabelle 4-1381: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC004 1425
Tabelle 4-1382: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei weiblichen Patienten in der Studie ARC004 1426
Tabelle 4-1383: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei männlichen Patienten in der Studie ARC004 1427
Tabelle 4-1384: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei Patienten mit Asthma in der Studie ARC004 1428
Tabelle 4-1385: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei Patienten ohne Asthma in der Studie ARC004 1429
Tabelle 4-1386: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC004 1430
Tabelle 4-1387: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC004 1431
Tabelle 4-1388: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei weiblichen Patienten in der Studie ARC004 1432
Tabelle 4-1389: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei männlichen Patienten in der Studie ARC004 1433
Tabelle 4-1390: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei Patienten mit Asthma in der Studie ARC004 1434
Tabelle 4-1391: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei Patienten ohne Asthma in der Studie ARC004 1435
Tabelle 4-1392: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC010 1436
Tabelle 4-1393: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 1437
Tabelle 4-1394: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1438
Tabelle 4-1395: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC010 1438
Tabelle 4-1396: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC010 1439
Tabelle 4-1397: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten in der Studie ARC010 1440
Tabelle 4-1398: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010 1441
Tabelle 4-1399: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC010 1442

Tabelle 4-1400: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in der Studie ARC010 ... 1443

Tabelle 4-1401: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Studie ARC010 bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 ... 1443

Tabelle 4-1402: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Studie ARC010 bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 . 1444

Tabelle 4-1403: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Abschlussvisite bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 ... 1445

Tabelle 4-1404: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Studie ARC010 bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010 ... 1446

Tabelle 4-1405: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Studie ARC010 bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010 ... 1447

Tabelle 4-1406: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Abschlussvisite zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in der Studie ARC010. ... 1448

Tabelle 4-1407: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Studie ARC010 bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 ... 1448

Tabelle 4-1408: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Studie ARC010 bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 ... 1449

Tabelle 4-1409: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Asthma aus der Studie ARC010 ... 1450

Tabelle 4-1410: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 ... 1451

Tabelle 4-1411: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 ... 1452

Tabelle 4-1412: Vergleich der Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Abschlussvisite (Studie ARC010) ... 1453

Tabelle 4-1413: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010 ... 1453

Tabelle 4-1414: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010 ... 1454

Tabelle 4-1415: Vergleich der Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) ... 1455

Tabelle 4-1416: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 ... 1456

Tabelle 4-1417: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 ... 1457

Tabelle 4-1418: Vergleich der Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 1458

Tabelle 4-1419: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC007 1459

Tabelle 4-1420: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 1460

Tabelle 4-1421: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 1461

Tabelle 4-1422: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC007 1461

Tabelle 4-1423: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC007 1462

Tabelle 4-1424: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten in der Studie ARC007 1463

Tabelle 4-1425: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC007 1464

Tabelle 4-1426: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC007 1465

Tabelle 4-1427: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in der Studie ARC007 1466

Tabelle 4-1428: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 1466

Tabelle 4-1429: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 1467

Tabelle 4-1430: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L zum Ende der Dosissteigerung bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 1468

Tabelle 4-1431: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007 1469

Tabelle 4-1432: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007 1470

Tabelle 4-1433: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L zum Ende der Dosissteigerung zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in der Studie ARC007. 1471

Tabelle 4-1434: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC007 1471

Tabelle 4-1435: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC007 1472

Tabelle 4-1436: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L zum Ende der Dosissteigerung zwischen den Patienten mit und ohne Asthma aus der Studie ARC007 ... 1473

Tabelle 4-1437: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 ... 1474

Tabelle 4-1438: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 ... 1475

Tabelle 4-1439: Vergleich der Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Abschlussvisite (Studie ARC007) ... 1476

Tabelle 4-1440: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007 ... 1476

Tabelle 4-1441: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007 ... 1477

Tabelle 4-1442: Vergleich der Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) ... 1478

Tabelle 4-1443: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC007 ... 1479

Tabelle 4-1444: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC007 ... 1480

Tabelle 4-1445: Vergleich der Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus mit und ohne Asthma (Studie ARC007) ... 1481

Tabelle 4-1446: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 ... 1482

Tabelle 4-1447: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC0031483

Tabelle 4-1448: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 ... 1484

Tabelle 4-1449: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003 ... 1484

Tabelle 4-1450: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003 ... 1485

Tabelle 4-1451: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 ... 1486

Tabelle 4-1452: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1486

Tabelle 4-1453: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1487

Tabelle 4-1454: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1487

Tabelle 4-1455: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1489

Tabelle 4-1456: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1489

Tabelle 4-1457: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1490

Tabelle 4-1458: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1491

Tabelle 4-1459: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1491

Tabelle 4-1460: Interaktionstest zur mittels FAQLQ - Parent Form erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1492

Tabelle 4-1461: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1493

Tabelle 4-1462: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1493

Tabelle 4-1463: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1494

Tabelle 4-1464: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten

Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1495

Tabelle 4-1465: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1496

Tabelle 4-1466: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei den Patienten aus Nordamerika zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1496

Tabelle 4-1467: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten aus Nordamerika im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1497

Tabelle 4-1468: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei den Patienten aus Europa zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1498

Tabelle 4-1469: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten aus Europa im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1498

Tabelle 4-1470: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1499

Tabelle 4-1471: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei den Patienten aus Nordamerika zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1500

Tabelle 4-1472: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten aus Nordamerika im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1500

Tabelle 4-1473: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei den Patienten aus Europa zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1501

Tabelle 4-1474: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten aus Europa im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1501

Tabelle 4-1475: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1503

Tabelle 4-1476: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der nordamerikanischen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1503

Tabelle 4-1477: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten aus Nordamerika im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1504

Tabelle 4-1478: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten aus Europa zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1505

Tabelle 4-1479: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten aus Europa im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1505

Tabelle 4-1480: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1506

Tabelle 4-1481: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten aus Nordamerika zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 ... 1507

Tabelle 4-1482: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten aus Nordamerika im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1507

Tabelle 4-1483: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten aus Europa zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003..... 1508

Tabelle 4-1484: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten aus Europa im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1508

Tabelle 4-1485: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003..... 1510

Tabelle 4-1486: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten mit Nachbeobachtung zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003..... 1510

Tabelle 4-1487: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Nachbeobachtung im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1511

Tabelle 4-1488: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten ohne Nachbeobachtung zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003..... 1512

Tabelle 4-1489: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen

Lebensqualität bei Patienten ohne Nachbeobachtung im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1512

Tabelle 4-1490: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1513

Tabelle 4-1491: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten mit Nachbeobachtung zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1514

Tabelle 4-1492: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1514

Tabelle 4-1493: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten ohne Nachbeobachtung zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1515

Tabelle 4-1494: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1515

Tabelle 4-1495: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1517

Tabelle 4-1496: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten mit Nachbeobachtung zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1517

Tabelle 4-1497: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Nachbeobachtung im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1518

Tabelle 4-1498: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten ohne Nachbeobachtung zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003..... 1519

Tabelle 4-1499: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Nachbeobachtung im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1519

Tabelle 4-1500: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003..... 1520

Tabelle 4-1501: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten mit Nachbeobachtung zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003..... 1521

Tabelle 4-1502: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1521

Tabelle 4-1503: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten ohne Nachbeobachtung zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1522

Tabelle 4-1504: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1522

Tabelle 4-1505: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1524

Tabelle 4-1506: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1524

Tabelle 4-1507: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1525

Tabelle 4-1508: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1526

Tabelle 4-1509: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1526

Tabelle 4-1510: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1527

Tabelle 4-1511: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1528

Tabelle 4-1512: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1528

Tabelle 4-1513: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1529

Tabelle 4-1514: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1530

Tabelle 4-1515: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1531

Tabelle 4-1516: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1531

Tabelle 4-1517: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1532

Tabelle 4-1518: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1533

Tabelle 4-1519: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1533

Tabelle 4-1520: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1534

Tabelle 4-1521: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1535

Tabelle 4-1522: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1535

Tabelle 4-1523: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1536

Tabelle 4-1524: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1537

Tabelle 4-1525: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1538

Tabelle 4-1526: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 1539

Tabelle 4-1527: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC0041539

Tabelle 4-1528: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 1540

Tabelle 4-1529: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC004 1541

Tabelle 4-1530: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 1542

Tabelle 4-1531: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004 1542

Tabelle 4-1532: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 1543

Tabelle 4-1533: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004 1544

Tabelle 4-1534: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 1545

Tabelle 4-1535: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC004 1545

Tabelle 4-1536: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 1546

Tabelle 4-1537: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC004 1547

Tabelle 4-1538: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 1548

Tabelle 4-1539: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten

Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004 1548

Tabelle 4-1540: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 1549

Tabelle 4-1541: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004 1550

Tabelle 4-1542: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 1551

Tabelle 4-1543: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC004 1551

Tabelle 4-1544: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 1552

Tabelle 4-1545: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC004 1553

Tabelle 4-1546: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 1554

Tabelle 4-1547: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004 1554

Tabelle 4-1548: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 1555

Tabelle 4-1549: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004 1555

Tabelle 4-1550: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 1556

Tabelle 4-1551: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC004 1557

Tabelle 4-1552: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 1558

Tabelle 4-1553: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC004 1558

Tabelle 4-1554: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 1559

Tabelle 4-1555: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004 1560

Tabelle 4-1556: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 1561

Tabelle 4-1557: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004 1561

Tabelle 4-1558: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 1563

Tabelle 4-1559: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC0101563

Tabelle 4-1560: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 1564

Tabelle 4-1561: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010 1564

Tabelle 4-1562: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010 1566

Tabelle 4-1563: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 1566

Tabelle 4-1564: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1567

Tabelle 4-1565: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 1568

Tabelle 4-1566: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1568

Tabelle 4-1567: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1569

Tabelle 4-1568: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 1570

Tabelle 4-1569: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010 1570

Tabelle 4-1570: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 1571

Tabelle 4-1571: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010 1572

Tabelle 4-1572: Interaktionstest zur mittels FAQLQ - Parent Form erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010 1573

Tabelle 4-1573: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 1573

Tabelle 4-1574: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1574

Tabelle 4-1575: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 1575

Tabelle 4-1576: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1575

Tabelle 4-1577: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1576

Tabelle 4-1578: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 1577

Tabelle 4-1579: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010 1577

Tabelle 4-1580: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 1578

Tabelle 4-1581: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010 1579

Tabelle 4-1582: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010 1580

Tabelle 4-1583: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 1580

Tabelle 4-1584: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1581

Tabelle 4-1585: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 1582

Tabelle 4-1586: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1582

Tabelle 4-1587: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1583

Tabelle 4-1588: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 1584

Tabelle 4-1589: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010 1584

Tabelle 4-1590: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 1585

Tabelle 4-1591: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010 1586

Tabelle 4-1592: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010 1587

Tabelle 4-1593: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 1587

Tabelle 4-1594: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1588

Tabelle 4-1595: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 1589

Tabelle 4-1596: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1589

Tabelle 4-1597: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1590

Tabelle 4-1598: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 1591

Tabelle 4-1599: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC0071592

Tabelle 4-1600: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 1593

Tabelle 4-1601: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007 1593

Tabelle 4-1602: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007 1594

Tabelle 4-1603: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 1595

Tabelle 4-1604: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 ... 1595

Tabelle 4-1605: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 ... 1596

Tabelle 4-1606: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 ... 1596

Tabelle 4-1607: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 ... 1598

Tabelle 4-1608: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 ... 1598

Tabelle 4-1609: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007 ... 1599

Tabelle 4-1610: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 ... 1600

Tabelle 4-1611: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007 ... 1600

Tabelle 4-1612: Interaktionstest zur mittels FAQLQ - Parent Form erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007 ... 1601

Tabelle 4-1613: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 ... 1601

Tabelle 4-1614: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 ... 1602

Tabelle 4-1615: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 ... 1603

Tabelle 4-1616: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten

Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 1603

Tabelle 4-1617: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 1605

Tabelle 4-1618: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 1606

Tabelle 4-1619: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007 1606

Tabelle 4-1620: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 1607

Tabelle 4-1621: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007 1608

Tabelle 4-1622: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007 1609

Tabelle 4-1623: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 1609

Tabelle 4-1624: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 1610

Tabelle 4-1625: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 1611

Tabelle 4-1626: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 1611

Tabelle 4-1627: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 1612

Tabelle 4-1628: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 1613

Tabelle 4-1629: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007 1613

Tabelle 4-1630: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 1614

Tabelle 4-1631: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007 1615

Tabelle 4-1632: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007 1616

Tabelle 4-1633: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 1616

Tabelle 4-1634: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 1617

Tabelle 4-1635: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 1618

Tabelle 4-1636: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 1618

Tabelle 4-1637: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 1619

Tabelle 4-1638: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1620

Tabelle 4-1639: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1621

Tabelle 4-1640: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1622

Tabelle 4-1641: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1622

Tabelle 4-1642: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1623

Tabelle 4-1643: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1624

Tabelle 4-1644: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003..... 1624

Tabelle 4-1645: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1625

Tabelle 4-1646: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1625

Tabelle 4-1647: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1627

Tabelle 4-1648: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1627

Tabelle 4-1649: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1628

Tabelle 4-1650: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1629

Tabelle 4-1651: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1629

Tabelle 4-1652: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1630

Tabelle 4-1653: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1631

Tabelle 4-1654: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1631

Tabelle 4-1655: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1632

Tabelle 4-1656: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1633

Tabelle 4-1657: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1633

Tabelle 4-1658: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei den Patienten aus Nordamerika zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1634

Tabelle 4-1659: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei den Patienten aus Nordamerika im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003..... 1635

Tabelle 4-1660: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei den Patienten aus Europa zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1636

Tabelle 4-1661: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei den Patienten aus Europa im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1636

Tabelle 4-1662: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1637

Tabelle 4-1663: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei den Patienten aus Nordamerika zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1638

Tabelle 4-1664: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei den Patienten aus Nordamerika im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003..... 1638

Tabelle 4-1665: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei den Patienten aus Europa zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1639

Tabelle 4-1666: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei den Patienten aus Europa im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1639

Tabelle 4-1667: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1641

Tabelle 4-1668: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der nordamerikanischen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003..... 1641

Tabelle 4-1669: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten nordamerikanischen im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1642

Tabelle 4-1670: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der europäischen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1643

Tabelle 4-1671: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei den Patienten aus Europa im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1643

Tabelle 4-1672: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1644

Tabelle 4-1673: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der nordamerikanischen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1645

Tabelle 4-1674: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei den Patienten aus Nordamerika im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1645

Tabelle 4-1675: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der europäischen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1646

Tabelle 4-1676: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei den Patienten aus Europa im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1647

Tabelle 4-1677: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1648

Tabelle 4-1678: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten mit Nachbeobachtung zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1648

Tabelle 4-1679: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Nachbeobachtung im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1649

Tabelle 4-1680: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten ohne Nachbeobachtung zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1650

Tabelle 4-1681: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Nachbeobachtung im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1650

Tabelle 4-1682: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1651

Tabelle 4-1683: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten mit Nachbeobachtung zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1652

Tabelle 4-1684: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1652

Tabelle 4-1685: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten ohne Nachbeobachtung zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1653

Tabelle 4-1686: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1653

Tabelle 4-1687: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1655

Tabelle 4-1688: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten mit Nachbeobachtung zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1655

Tabelle 4-1689: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Nachbeobachtung im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1656

Tabelle 4-1690: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten ohne Nachbeobachtung zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1657

Tabelle 4-1691: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Nachbeobachtung im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1657

Tabelle 4-1692: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1658

Tabelle 4-1693: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten mit Nachbeobachtung zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1659

Tabelle 4-1694: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1659

Tabelle 4-1695: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten ohne Nachbeobachtung zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1660

Tabelle 4-1696: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1660

Tabelle 4-1697: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1662

Tabelle 4-1698: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1662

Tabelle 4-1699: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1663

Tabelle 4-1700: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1664

Tabelle 4-1701: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1664

Tabelle 4-1702: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1665

Tabelle 4-1703: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1666

Tabelle 4-1704: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1666

Tabelle 4-1705: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1667

Tabelle 4-1706: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1668

Tabelle 4-1707: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1669

Tabelle 4-1708: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1669

Tabelle 4-1709: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1670

Tabelle 4-1710: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 1671

Tabelle 4-1711: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1671

Tabelle 4-1712: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003 1672

Tabelle 4-1713: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1673

Tabelle 4-1714: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1673

Tabelle 4-1715: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 1674

Tabelle 4-1716: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1675

Tabelle 4-1717: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1676

Tabelle 4-1718: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 1677

Tabelle 4-1719: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC004 1677

Tabelle 4-1720: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 1678

Tabelle 4-1721: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC004 1679

Tabelle 4-1722: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 1680

Tabelle 4-1723: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004..... 1680

Tabelle 4-1724: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 1681

Tabelle 4-1725: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004 1681

Tabelle 4-1726: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 1683

Tabelle 4-1727: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC004 1683

Tabelle 4-1728: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 1684

Tabelle 4-1729: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC004 1685

Tabelle 4-1730: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 1686

Tabelle 4-1731: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004 1686

Tabelle 4-1732: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 1687

Tabelle 4-1733: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004 1688

Tabelle 4-1734: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 1689

Tabelle 4-1735: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC004 1689

Tabelle 4-1736: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 1690

Tabelle 4-1737: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC004 1691

Tabelle 4-1738: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 1692

Tabelle 4-1739: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004 1692

Tabelle 4-1740: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 1693

Tabelle 4-1741: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004 1693

Tabelle 4-1742: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 1695

Tabelle 4-1743: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC004 1695

Tabelle 4-1744: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 1696

Tabelle 4-1745: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC004 1697

Tabelle 4-1746: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 1698

Tabelle 4-1747: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004 1698

Tabelle 4-1748: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 1699

Tabelle 4-1749: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004 1699

Tabelle 4-1750: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 1701

Tabelle 4-1751: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010 1701

Tabelle 4-1752: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 1703

Tabelle 4-1753: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010 1703

Tabelle 4-1754: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010 1704

Tabelle 4-1755: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 1705

Tabelle 4-1756: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1705

Tabelle 4-1757: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 1706

Tabelle 4-1758: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1706

Tabelle 4-1759: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1708

Tabelle 4-1760: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 1708

Tabelle 4-1761: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen,

wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010 1709

Tabelle 4-1762: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 1710

Tabelle 4-1763: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010 1710

Tabelle 4-1764: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010 1711

Tabelle 4-1765: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 1712

Tabelle 4-1766: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1712

Tabelle 4-1767: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 1713

Tabelle 4-1768: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1714

Tabelle 4-1769: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1714

Tabelle 4-1770: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 1715

Tabelle 4-1771: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010 1716

Tabelle 4-1772: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 1717

Tabelle 4-1773: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010 1717

Tabelle 4-1774: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010 1718

Tabelle 4-1775: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 1719

Tabelle 4-1776: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1719

Tabelle 4-1777: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 1720

Tabelle 4-1778: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1721

Tabelle 4-1779: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1722

Tabelle 4-1780: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 1722

Tabelle 4-1781: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010 1723

Tabelle 4-1782: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 1724

Tabelle 4-1783: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010 1724

Tabelle 4-1784: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010 1725

Tabelle 4-1785: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 1726

Tabelle 4-1786: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1726

Tabelle 4-1787: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 1727

Tabelle 4-1788: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1728

Tabelle 4-1789: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1729

Tabelle 4-1790: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 1730

Tabelle 4-1791: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007 1730

Tabelle 4-1792: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 1732

Tabelle 4-1793: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007 1732

Tabelle 4-1794: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007 1733

Tabelle 4-1795: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 1734

Tabelle 4-1796: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 1734

Tabelle 4-1797: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 1735

Tabelle 4-1798: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 1735

Tabelle 4-1799: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 1737

Tabelle 4-1800: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 1737

Tabelle 4-1801: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007 1738

Tabelle 4-1802: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 1739

Tabelle 4-1803: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007 1739

Tabelle 4-1804: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007 1740

Tabelle 4-1805: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 1741

Tabelle 4-1806: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 1741

Tabelle 4-1807: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 1742

Tabelle 4-1808: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 1743

Tabelle 4-1809: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 1743

Tabelle 4-1810: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 1744

Tabelle 4-1811: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007 1745

Tabelle 4-1812: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 1746

Tabelle 4-1813: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007 1746

Tabelle 4-1814: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007 1747

Tabelle 4-1815: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 1748

Tabelle 4-1816: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 1748

Tabelle 4-1817: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 1749

Tabelle 4-1818: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 1750

Tabelle 4-1819: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 1751

Tabelle 4-1820: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 1751

Tabelle 4-1821: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007 1752

Tabelle 4-1822: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 1753

Tabelle 4-1823: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007 1753

Tabelle 4-1824: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007 1754

Tabelle 4-1825: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 1755

Tabelle 4-1826: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 1755

Tabelle 4-1827: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 1756

Tabelle 4-1828: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 1757

Tabelle 4-1829: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007 1758

Tabelle 4-1830: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad 1759

Tabelle 4-1831: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad 1760

Tabelle 4-1832: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 1761

Tabelle 4-1833: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 1761

Tabelle 4-1834: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 1762

Tabelle 4-1835: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 1762

Tabelle 4-1836: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 1762

Tabelle 4-1837: Unerwünschte Ereignisse während der Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 1763

Tabelle 4-1838: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat..... 1764

Tabelle 4-1839: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat..... 1764

Tabelle 4-1840: Unerwünschte Ereignisse während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 1765

Tabelle 4-1841: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 1765

Tabelle 4-1842: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 1766

Tabelle 4-1843: Unerwünschte Ereignisse während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 1766

Tabelle 4-1844: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003..... 1767

Tabelle 4-1845: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1767
Tabelle 4-1846: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003 1768
Tabelle 4-1847: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003 1769
Tabelle 4-1848: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 1769
Tabelle 4-1849: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1770
Tabelle 4-1850: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad 1770
Tabelle 4-1851: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad 1771
Tabelle 4-1852: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 1772
Tabelle 4-1853: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 1772
Tabelle 4-1854: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 1773
Tabelle 4-1855: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 auftrat 1773
Tabelle 4-1856: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 1773
Tabelle 4-1857: Unerwünschte Ereignisse während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 1774
Tabelle 4-1858: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 1775
Tabelle 4-1859: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 1775
Tabelle 4-1860: Unerwünschte Ereignisse während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 1776
Tabelle 4-1861: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 1776
Tabelle 4-1862: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 1777
Tabelle 4-1863: Unerwünschte Ereignisse während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 1777

Tabelle 4-1864: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 1778
Tabelle 4-1865: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003 1778
Tabelle 4-1866: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003 1779
Tabelle 4-1867: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003 1780
Tabelle 4-1868: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 1780
Tabelle 4-1869: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003 1781
Tabelle 4-1870: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad 1781
Tabelle 4-1871: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Europa aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad 1782
Tabelle 4-1872: Anzahl der Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im gesamten Verlauf der der Studie ARC003 auftrat 1783
Tabelle 4-1873: Anzahl der Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im gesamten Verlauf der der Studie ARC003 auftrat 1783
Tabelle 4-1874: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 1784
Tabelle 4-1875: Anzahl der Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 1784
Tabelle 4-1876: Anzahl der Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 1785
Tabelle 4-1877: Unerwünschte Ereignisse während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 1785
Tabelle 4-1878: Anzahl der Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 auftrat 1786
Tabelle 4-1879: Anzahl der Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 auftrat 1786
Tabelle 4-1880: Unerwünschte Ereignisse während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 1787
Tabelle 4-1881: Anzahl der Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 1787
Tabelle 4-1882: Anzahl der Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 1788

Tabelle 4-1883: Unerwünschte Ereignisse während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 1788
Tabelle 4-1884: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 1789
Tabelle 4-1885: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 1789
Tabelle 4-1886: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Nordamerika aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003 1790
Tabelle 4-1887: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Europa aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003 1791
Tabelle 4-1888: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 1791
Tabelle 4-1889: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 1792
Tabelle 4-1890: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Nachbeobachtung aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad 1793
Tabelle 4-1891: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Nachbeobachtung aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad 1794
Tabelle 4-1892: Anzahl der Probanden mit Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im gesamten Verlauf der Studie ARC003 auftrat 1794
Tabelle 4-1893: Anzahl der Probanden ohne Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im gesamten Verlauf der Studie ARC003 auftrat 1796
Tabelle 4-1894: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1796
Tabelle 4-1895: Anzahl der Probanden mit Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 1797
Tabelle 4-1896: Anzahl der Probanden ohne Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 1798
Tabelle 4-1897: Unerwünschte Ereignisse während der Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1798
Tabelle 4-1898: Anzahl der Probanden mit Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 1799
Tabelle 4-1899: Anzahl der Probanden ohne Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 1799
Tabelle 4-1900: Unerwünschte Ereignisse während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1800
Tabelle 4-1901: Anzahl der Probanden mit Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 1800

Tabelle 4-1902: Anzahl der Probanden ohne Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 1801
Tabelle 4-1903: Unerwünschte Ereignisse während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1801
Tabelle 4-1904: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 1802
Tabelle 4-1905: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 1802
Tabelle 4-1906: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 1803
Tabelle 4-1907: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 1804
Tabelle 4-1908: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 1804
Tabelle 4-1909: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 1805
Tabelle 4-1910: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad 1806
Tabelle 4-1911: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad 1807
Tabelle 4-1912: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im gesamten Verlauf der Studie ARC003 auftrat 1808
Tabelle 4-1913: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im gesamten Verlauf der Studie ARC003 auftrat 1808
Tabelle 4-1914: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 1809
Tabelle 4-1915: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 1809
Tabelle 4-1916: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 1810
Tabelle 4-1917: Unerwünschte Ereignisse während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 1810
Tabelle 4-1918: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 1811
Tabelle 4-1919: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 1811

Tabelle 4-1920: Unerwünschte Ereignisse während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 1812
Tabelle 4-1921: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 1812
Tabelle 4-1922: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 1813
Tabelle 4-1923: Unerwünschte Ereignisse während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 1813
Tabelle 4-1924: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 1814
Tabelle 4-1925: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003 1814
Tabelle 4-1926: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad 1815
Tabelle 4-1927: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad 1816
Tabelle 4-1928: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Asthma 1816
Tabelle 4-1929: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Asthma 1817
Tabelle 4-1930: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, die die Studie ARC003 abbrachen 1817
Tabelle 4-1931: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, die die Studie ARC003 abbrachen 1818
Tabelle 4-1932: Studienabbrüche (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 1818
Tabelle 4-1933: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, die die Studie ARC003 in der initialen Aufdosierung abbrachen 1819
Tabelle 4-1934: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, die die Studie ARC003 in der initialen Aufdosierung abbrachen 1819
Tabelle 4-1935: Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 1820
Tabelle 4-1936: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, die die Studie ARC003 in der Dosissteigerung abbrachen 1820
Tabelle 4-1937: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, die die Studie ARC003 in der Dosissteigerung abbrachen 1821
Tabelle 4-1938: Studienabbrüche während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 1821
Tabelle 4-1939: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, die die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrachen 1822

Tabelle 4-1940: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, die die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrachen ... 1822
Tabelle 4-1941: Studienabbrüche während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) ... 1823
Tabelle 4-1942: Anzahl der weiblichen Probanden, die die Studie ARC003 abbrachen ... 1823
Tabelle 4-1943: Anzahl der männlichen Probanden, die die Studie ARC003 abbrachen ... 1824
Tabelle 4-1944: Studienabbrüche (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) ... 1824
Tabelle 4-1945: Anzahl der weiblichen Probanden, die die Studie ARC003 in der initialen Aufdosierung abbrachen ... 1825
Tabelle 4-1946: Anzahl der männlichen Probanden, die die Studie ARC003 in der initialen Aufdosierung abbrachen ... 1825
Tabelle 4-1947: Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) ... 1826
Tabelle 4-1948: Anzahl der weiblichen Probanden, die die Studie ARC003 in der Dosissteigerung abbrachen ... 1826
Tabelle 4-1949: Anzahl der männlichen Probanden, die die Studie ARC003 in der Dosissteigerung abbrachen ... 1827
Tabelle 4-1950: Studienabbrüche während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) ... 1827
Tabelle 4-1951: Anzahl der weiblichen Probanden, die die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrachen ... 1828
Tabelle 4-1952: Anzahl der männlichen Probanden, die die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrachen ... 1828
Tabelle 4-1953: Studienabbrüche während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) ... 1829
Tabelle 4-1954: Anzahl der Probanden aus Nordamerika, die die Studie ARC003 abbrachen ... 1829
Tabelle 4-1955: Anzahl der Probanden aus Europa, die die Studie ARC003 abbrachen ... 1830
Tabelle 4-1956: Studienabbrüche (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) ... 1830
Tabelle 4-1957: Anzahl der Probanden aus Nordamerika, die die Studie ARC003 in der initialen Aufdosierung abbrachen ... 1831
Tabelle 4-1958: Anzahl der Probanden aus Europa, die die Studie ARC003 in der initialen Aufdosierung abbrachen ... 1831
Tabelle 4-1959: Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) ... 1832
Tabelle 4-1960: Anzahl der Probanden aus Nordamerika, die die Studie ARC003 in der Dosissteigerung abbrachen ... 1832
Tabelle 4-1961: Anzahl der Probanden aus Europa, die die Studie ARC003 in der Dosissteigerung abbrachen ... 1833

Tabelle 4-1962: Studienabbrüche während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 1833
Tabelle 4-1963: Anzahl der Probanden aus Nordamerika, die die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrachen 1834
Tabelle 4-1964: Anzahl der Probanden aus Europa, die die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrachen 1834
Tabelle 4-1965: Studienabbrüche während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 1835
Tabelle 4-1966: Anzahl der Probanden ohne Nachbeobachtung, die die Studie ARC003 abbrachen 1835
Tabelle 4-1967: Studienabbrüche (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1836
Tabelle 4-1968: Anzahl der Probanden ohne Nachbeobachtung, die die Studie ARC003 in der initialen Aufdosierung abbrachen 1836
Tabelle 4-1969: Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1836
Tabelle 4-1970: Anzahl der Probanden ohne Nachbeobachtung, die die Studie ARC003 in der Dosissteigerung abbrachen 1837
Tabelle 4-1971: Studienabbrüche während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1837
Tabelle 4-1972: Anzahl der Probanden ohne Nachbeobachtung, die die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrachen 1838
Tabelle 4-1973: Studienabbrüche während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1838
Tabelle 4-1974: Anzahl der Probanden mit Asthma, die die Studie ARC003 abbrachen 1839
Tabelle 4-1975: Anzahl der Probanden ohne Asthma, die die Studie ARC003 abbrachen 1839
Tabelle 4-1976: Studienabbrüche (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 1840
Tabelle 4-1977: Anzahl der Probanden mit Asthma, die die Studie ARC003 in der initialen Aufdosierung abbrachen 1840
Tabelle 4-1978: Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 1841
Tabelle 4-1979: Anzahl der Probanden mit Asthma, die die Studie ARC003 in der Dosissteigerung abbrachen 1841
Tabelle 4-1980: Anzahl der Probanden ohne Asthma, die die Studie ARC003 in der Dosissteigerung abbrachen 1842
Tabelle 4-1981: Studienabbrüche während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 1842
Tabelle 4-1982: Anzahl der Probanden mit Asthma, die die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrachen 1843

Tabelle 4-1983: Anzahl der Probanden ohne Asthma, die die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrachen 1843
Tabelle 4-1984: Studienabbrüche während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 1844
Tabelle 4-1985: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad 1844
Tabelle 4-1986: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad 1845
Tabelle 4-1987: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 1846
Tabelle 4-1988: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 1846
Tabelle 4-1989: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 1847
Tabelle 4-1990: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 1847
Tabelle 4-1991: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 1848
Tabelle 4-1992: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 1848
Tabelle 4-1993: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 1849
Tabelle 4-1994: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 1849
Tabelle 4-1995: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 1850
Tabelle 4-1996: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 1850
Tabelle 4-1997: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 1851

Tabelle 4-1998: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 1851

Tabelle 4-1999: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 1852

Tabelle 4-2000: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 1852

Tabelle 4-2001: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003 1853

Tabelle 4-2002: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 1854

Tabelle 4-2003: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad 1854

Tabelle 4-2004: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad 1855

Tabelle 4-2005: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 1856

Tabelle 4-2006: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 1856

Tabelle 4-2007: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 1857

Tabelle 4-2008: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 auftrat 1857

Tabelle 4-2009: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 1857

Tabelle 4-2010: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 1858

Tabelle 4-2011: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat . 1859

Tabelle 4-2012: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat . 1859

Tabelle 4-2013: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) . 1860

Tabelle 4-2014: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 1860

Tabelle 4-2015: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 1861

Tabelle 4-2016: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003). 1861

Tabelle 4-2017: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 1862

Tabelle 4-2018: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003 1862

Tabelle 4-2019: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003..... 1863

Tabelle 4-2020: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003..... 1864

Tabelle 4-2021: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC0031864

Tabelle 4-2022: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten in der Studie ARC0031865

Tabelle 4-2023: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad 1865

Tabelle 4-2024: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Europa aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad 1866

Tabelle 4-2025: Anzahl der Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im gesamten Verlauf der der Studie ARC003 auftrat 1867

Tabelle 4-2026: Anzahl der Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im gesamten Verlauf der der Studie ARC003 auftrat . 1867

Tabelle 4-2027: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 1868

Tabelle 4-2028: Anzahl der Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat..... 1868

Tabelle 4-2029: Anzahl der Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 1869

Tabelle 4-2030: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 1869

Tabelle 4-2031: Anzahl der Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 auftrat 1870

Tabelle 4-2032: Anzahl der Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 auftrat 1870

Tabelle 4-2033: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)1871

Tabelle 4-2034: Anzahl der Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 1871

Tabelle 4-2035: Anzahl der Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 1872

Tabelle 4-2036: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)1872

Tabelle 4-2037: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 1873

Tabelle 4-2038: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 1873

Tabelle 4-2039: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Nordamerika aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003 1874

Tabelle 4-2040: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Europa aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003 1875

Tabelle 4-2041: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 1875

Tabelle 4-2042: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC0031876

Tabelle 4-2043: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Nachbeobachtung aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad 1876

Tabelle 4-2044: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Nachbeobachtung aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad 1877

Tabelle 4-2045: Anzahl der Probanden mit Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im gesamten Verlauf der Studie ARC003 auftrat 1878

Tabelle 4-2046: Anzahl der Probanden ohne Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im gesamten Verlauf der Studie ARC003 auftrat 1878

Tabelle 4-2047: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1879

Tabelle 4-2048: Anzahl der Probanden mit Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 1879

Tabelle 4-2049: Anzahl der Probanden ohne Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 1880

Tabelle 4-2050: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1880

Tabelle 4-2051: Anzahl der Probanden mit Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 1881

Tabelle 4-2052: Anzahl der Probanden ohne Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 1881

Tabelle 4-2053: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1882

Tabelle 4-2054: Anzahl der Probanden mit Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 1882

Tabelle 4-2055: Anzahl der Probanden ohne Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 1883

Tabelle 4-2056: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 1883

Tabelle 4-2057: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 1884

Tabelle 4-2058: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 1885

Tabelle 4-2059: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 1886

Tabelle 4-2060: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 1887

Tabelle 4-2061: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 1887

Tabelle 4-2062: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 1888

Tabelle 4-2063: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad 1889

Tabelle 4-2064: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad 1890

Tabelle 4-2065: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im gesamten Verlauf der Studie ARC003 auftrat 1891

Tabelle 4-2066: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im gesamten Verlauf der Studie ARC003 auftrat 1891

Tabelle 4-2067: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)..... 1892

Tabelle 4-2068: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 1892

Tabelle 4-2069: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 1893

Tabelle 4-2070: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003). 1893

Tabelle 4-2071: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat. 1894

Tabelle 4-2072: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat. 1894

Tabelle 4-2073: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)..... 1895

Tabelle 4-2074: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 1895

Tabelle 4-2075: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 1895

Tabelle 4-2076: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 1896

Tabelle 4-2077: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 1897

Tabelle 4-2078: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003..... 1897

Tabelle 4-2079: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad 1898

Tabelle 4-2080: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad 1899

Tabelle 4-2081: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Asthma1899

Tabelle 4-2082: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Asthma 1900

Tabelle 4-2083: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad 1901

Tabelle 4-2084: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad 1901

Tabelle 4-2085: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 1902

Tabelle 4-2086: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 1902

Tabelle 4-2087: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004 1903

Tabelle 4-2088: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 1904

Tabelle 4-2089: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC004 1904

Tabelle 4-2090: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004 1905

Tabelle 4-2091: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad 1905

Tabelle 4-2092: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad 1906

Tabelle 4-2093: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 1906

Tabelle 4-2094: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 1907

Tabelle 4-2095: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004 1907

Tabelle 4-2096: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse den männlichen Patienten aus der Studie ARC004 1908
Tabelle 4-2097: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC004 1908
Tabelle 4-2098: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004 1909
Tabelle 4-2099: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad 1909
Tabelle 4-2100: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad 1909
Tabelle 4-2101: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 1910
Tabelle 4-2102: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 1911
Tabelle 4-2103: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004 1911
Tabelle 4-2104: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004 1912
Tabelle 4-2105: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC004 1912
Tabelle 4-2106: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004 1913
Tabelle 4-2107 Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, die die Studie ARC004 insgesamt abbrachen 1913
Tabelle 4-2108 Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, die die Studie ARC004 insgesamt abbrachen 1914
Tabelle 4-2109 Anzahl der weiblichen Probanden, die die Studie ARC004 insgesamt abbrachen 1914
Tabelle 4-2110 Anzahl der männlichen Probanden, die die Studie ARC004 insgesamt abbrachen 1915
Tabelle 4-2111 Anzahl der Probanden mit Asthma, die die Studie ARC004 insgesamt abbrachen 1915
Tabelle 4-2112 Anzahl der Probanden ohne Asthma, die die Studie ARC004 insgesamt abbrachen 1916
Tabelle 4-2113: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad 1916
Tabelle 4-2114: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad 1917

Tabelle 4-2115: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 1917

Tabelle 4-2116: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 1918

Tabelle 4-2117: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004 1918

Tabelle 4-2118: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 .. 1919

Tabelle 4-2119: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC004 1919

Tabelle 4-2120: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004 1920

Tabelle 4-2121: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad 1920

Tabelle 4-2122: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad 1921

Tabelle 4-2123: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 1921

Tabelle 4-2124: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 1922

Tabelle 4-2125: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004 1922

Tabelle 4-2126: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion den männlichen Patienten aus der Studie ARC004 1923

Tabelle 4-2127: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC004 1923

Tabelle 4-2128: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004 1924

Tabelle 4-2129: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad 1924

Tabelle 4-2130: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad 1925

Tabelle 4-2131: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 1925

Tabelle 4-2132: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 1926

Tabelle 4-2133: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004 1926

Tabelle 4-2134: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004 1927

Tabelle 4-2135: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC004 1927

Tabelle 4-2136: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004 1928

Tabelle 4-2137: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad 1928

Tabelle 4-2138: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad 1929

Tabelle 4-2139: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat 1930

Tabelle 4-2140: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat 1930

Tabelle 4-2141: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 1931

Tabelle 4-2142: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 auftrat 1931

Tabelle 4-2143: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 auftrat 1932

Tabelle 4-2144: Unerwünschte Ereignisse während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 1932

Tabelle 4-2145: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat 1933

Tabelle 4-2146: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat 1933

Tabelle 4-2147: Unerwünschte Ereignisse während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 1934

Tabelle 4-2148: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat 1934

Tabelle 4-2149: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat 1935

Tabelle 4-2150: Unerwünschte Ereignisse während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 1935
Tabelle 4-2151: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 1936
Tabelle 4-2152: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1936
Tabelle 4-2153: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010 1937
Tabelle 4-2154: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010 1938
Tabelle 4-2155: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 1939
Tabelle 4-2156: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1940
Tabelle 4-2157: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad 1940
Tabelle 4-2158: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad 1941
Tabelle 4-2159: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat 1942
Tabelle 4-2160: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat 1942
Tabelle 4-2161: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 1943
Tabelle 4-2162: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 auftrat 1943
Tabelle 4-2163: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 auftrat 1943
Tabelle 4-2164: Unerwünschte Ereignisse während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 1944
Tabelle 4-2165: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat 1945
Tabelle 4-2166: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat 1945
Tabelle 4-2167: Unerwünschte Ereignisse während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 1946
Tabelle 4-2168: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat 1946

Tabelle 4-2169: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat 1946
Tabelle 4-2170: Unerwünschte Ereignisse während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 1947
Tabelle 4-2171: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010 1948
Tabelle 4-2172: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010 1948
Tabelle 4-2173: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010 1949
Tabelle 4-2174: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010 1950
Tabelle 4-2175: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010 1950
Tabelle 4-2176: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010 1950
Tabelle 4-2177: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad 1951
Tabelle 4-2178: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad 1951
Tabelle 4-2179: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im gesamten Verlauf der Studie ARC010 auftrat 1953
Tabelle 4-2180: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 1953
Tabelle 4-2181: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 auftrat 1954
Tabelle 4-2182: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 auftrat 1954
Tabelle 4-2183: Unerwünschte Ereignisse während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 1955
Tabelle 4-2184: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat 1955
Tabelle 4-2185: Unerwünschte Ereignisse während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 1956
Tabelle 4-2186: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat 1956
Tabelle 4-2187: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat 1957

Tabelle 4-2188: Unerwünschte Ereignisse während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 1957
Tabelle 4-2189: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010..... 1958
Tabelle 4-2190: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 1958
Tabelle 4-2191: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC010 mit Asthma in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 1959
Tabelle 4-2192: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC010 ohne Asthma in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 1960
Tabelle 4-2193: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC010 mit Asthma in der Studie ARC004.... 1960
Tabelle 4-2194: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC010 ohne Asthma in der Studie ARC004 . 1961
Tabelle 4-2195: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, die die Studie ARC010 abbrachen 1961
Tabelle 4-2196: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, die die Studie ARC010 abbrachen 1961
Tabelle 4-2197: Studienabbrüche (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)..... 1962
Tabelle 4-2198: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, die die Studie ARC010 in der initialen Aufdosierung abbrachen 1963
Tabelle 4-2199: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, die die Studie ARC010 in der initialen Aufdosierung abbrachen 1963
Tabelle 4-2200: Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 1964
Tabelle 4-2201: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, die die Studie ARC010 in der Dosissteigerung abbrachen..... 1964
Tabelle 4-2202: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, die die Studie ARC010 in der Dosissteigerung abbrachen 1965
Tabelle 4-2203: Studienabbrüche während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 1965
Tabelle 4-2204: Anzahl der weiblichen Probanden, die die Studie ARC010 abbrachen 1966
Tabelle 4-2205: Anzahl der männlichen Probanden, die die Studie ARC010 abbrachen ... 1966
Tabelle 4-2206: Studienabbrüche (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 1967
Tabelle 4-2207: Anzahl der weiblichen Probanden, die die Studie ARC010 in der initialen Aufdosierung abbrachen 1967

Tabelle 4-2208: Anzahl der männlichen Probanden, die die Studie ARC010 in der initialen Aufdosierung abbrachen 1968
Tabelle 4-2209: Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 1968
Tabelle 4-2210: Anzahl der weiblichen Probanden, die die Studie ARC010 in der Dosissteigerung abbrachen 1969
Tabelle 4-2211: Anzahl der männlichen Probanden, die die Studie ARC010 in der Dosissteigerung abbrachen 1969
Tabelle 4-2212: Studienabbrüche während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 1970
Tabelle 4-2213: Anzahl der Probanden mit Asthma, die die Studie ARC010 abbrachen ... 1970
Tabelle 4-2214: Anzahl der Probanden ohne Asthma, die die Studie ARC010 abbrachen . 1971
Tabelle 4-2215: Studienabbrüche (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 1971
Tabelle 4-2216: Anzahl der Probanden mit Asthma, die die Studie ARC010 in der initialen Aufdosierung abbrachen 1972
Tabelle 4-2217: Anzahl der Probanden ohne Asthma, die die Studie ARC010 in der initialen Aufdosierung abbrachen 1972
Tabelle 4-2218: Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 1973
Tabelle 4-2219: Anzahl der Probanden mit Asthma, die die Studie ARC010 in der Dosissteigerung abbrachen 1973
Tabelle 4-2220: Anzahl der Probanden ohne Asthma, die die Studie ARC010 in der Dosissteigerung abbrachen 1974
Tabelle 4-2221: Studienabbrüche während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 1974
Tabelle 4-2222: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad 1975
Tabelle 4-2223: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad 1975
Tabelle 4-2224: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat 1977
Tabelle 4-2225: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat 1977
Tabelle 4-2226: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 1978

Tabelle 4-2227: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 auftrat 1978

Tabelle 4-2228: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 auftrat 1979

Tabelle 4-2229: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 1979

Tabelle 4-2230: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat 1980

Tabelle 4-2231: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat 1980

Tabelle 4-2232: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 1981

Tabelle 4-2233: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat 1981

Tabelle 4-2234: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat 1982

Tabelle 4-2235: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 1982

Tabelle 4-2236: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 1983

Tabelle 4-2237: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1983

Tabelle 4-2238: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010 1984

Tabelle 4-2239: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010 1985

Tabelle 4-2240: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 1985

Tabelle 4-2241: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 1986

Tabelle 4-2242: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad 1986

Tabelle 4-2243: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad 1987

Tabelle 4-2244: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat 1988

Tabelle 4-2245: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat 1988

Tabelle 4-2246: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 1989

Tabelle 4-2247: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 auftrat 1989

Tabelle 4-2248: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 auftrat 1989

Tabelle 4-2249: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 1990

Tabelle 4-2250: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat . 1991

Tabelle 4-2251: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat . 1991

Tabelle 4-2252: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) . 1992

Tabelle 4-2253: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat 1992

Tabelle 4-2254: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat 1993

Tabelle 4-2255: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010). 1993

Tabelle 4-2256: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010 1994

Tabelle 4-2257: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010 1994

Tabelle 4-2258: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010..... 1995

Tabelle 4-2259: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010 ... 1996

Tabelle 4-2260: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC0101996

Tabelle 4-2261: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten in der Studie ARC0101997

Tabelle 4-2262: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad ... 1997

Tabelle 4-2263: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad ... 1998

Tabelle 4-2264: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im gesamten Verlauf der Studie ARC010 auftrat ... 1999

Tabelle 4-2265: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im gesamten Verlauf der Studie ARC010 auftrat ... 1999

Tabelle 4-2266: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) ... 2000

Tabelle 4-2267: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 auftrat ... 2000

Tabelle 4-2268: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 auftrat ... 2001

Tabelle 4-2269: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010). 2001

Tabelle 4-2270: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat. 2002

Tabelle 4-2271: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat. 2002

Tabelle 4-2272: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) ... 2003

Tabelle 4-2273: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat 2003

Tabelle 4-2274: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat 2003

Tabelle 4-2275: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) ... 2004

Tabelle 4-2276: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 ... 2005

Tabelle 4-2277: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 2006

Tabelle 4-2278: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC010 mit Asthma in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 2007

Tabelle 4-2279: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC010 ohne Asthma in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 2007

Tabelle 4-2280: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC010 mit Asthma in der Studie ARC004 2008

Tabelle 4-2281: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC010 ohne Asthma in der Studie ARC004 2008

Tabelle 4-2282: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad 2009

Tabelle 4-2283: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad 2010

Tabelle 4-2284: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat 2011

Tabelle 4-2285: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat 2011

Tabelle 4-2286: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2012

Tabelle 4-2287: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat 2012

Tabelle 4-2288: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat 2013

Tabelle 4-2289: Unerwünschte Ereignisse während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2013

Tabelle 4-2290: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat 2014

Tabelle 4-2291: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat 2014

Tabelle 4-2292: Unerwünschte Ereignisse während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2015

Tabelle 4-2293: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat 2015

Tabelle 4-2294: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat 2016

Tabelle 4-2295: Unerwünschte Ereignisse während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2016
Tabelle 4-2296: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 2017
Tabelle 4-2297: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 2017
Tabelle 4-2298: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC007 2018
Tabelle 4-2299: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC007 2019
Tabelle 4-2300: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 2019
Tabelle 4-2301: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 2020
Tabelle 4-2302: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad 2020
Tabelle 4-2303: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad 2021
Tabelle 4-2304: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat 2022
Tabelle 4-2305: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat 2022
Tabelle 4-2306: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2023
Tabelle 4-2307: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 auftrat 2023
Tabelle 4-2308: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat 2024
Tabelle 4-2309: Unerwünschte Ereignisse während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2024
Tabelle 4-2310: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat 2025
Tabelle 4-2311: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat 2025
Tabelle 4-2312: Unerwünschte Ereignisse während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2026
Tabelle 4-2313: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat 2026

Tabelle 4-2314: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat 2027
Tabelle 4-2315: Unerwünschte Ereignisse während der 300 mg täglich aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2027
Tabelle 4-2316: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007 2028
Tabelle 4-2317: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007 2028
Tabelle 4-2318: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC007 2029
Tabelle 4-2319: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC007 2030
Tabelle 4-2320: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007 2030
Tabelle 4-2321: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007 2031
Tabelle 4-2322: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad 2031
Tabelle 4-2323: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad 2032
Tabelle 4-2324: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im gesamten Verlauf der Studie ARC007 auftrat 2033
Tabelle 4-2325: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im gesamten Verlauf der Studie ARC007 auftrat 2033
Tabelle 4-2326: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2034
Tabelle 4-2327: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat 2034
Tabelle 4-2328: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat 2035
Tabelle 4-2329: Unerwünschte Ereignisse während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2035
Tabelle 4-2330: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat 2036
Tabelle 4-2331: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat 2036
Tabelle 4-2332: Unerwünschte Ereignisse während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2037

Tabelle 4-2333: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat ... 2037
Tabelle 4-2334: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat ... 2038
Tabelle 4-2335: Unerwünschte Ereignisse während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) ... 2038
Tabelle 4-2336: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC007 ... 2039
Tabelle 4-2337: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC007 ... 2039
Tabelle 4-2338: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC007 mit Asthma in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad ... 2040
Tabelle 4-2339: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC007 ohne Asthma in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad ... 2041
Tabelle 4-2340: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC007 mit Asthma in der Studie ARC004 ... 2041
Tabelle 4-2341: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC007 ohne Asthma in der Studie ARC004 ... 2042
Tabelle 4-2342: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, die die Studie ARC007 abbrachen ... 2042
Tabelle 4-2343: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, die die Studie ARC007 abbrachen ... 2043
Tabelle 4-2344: Studienabbrüche (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) ... 2043
Tabelle 4-2345: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, die die Studie ARC007 in der initialen Aufdosierung abbrachen ... 2044
Tabelle 4-2346: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, die die Studie ARC007 in der initialen Aufdosierung abbrachen ... 2044
Tabelle 4-2347: Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) ... 2045
Tabelle 4-2348: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, die die Studie ARC007 in der Dosissteigerung abbrachen ... 2045
Tabelle 4-2349: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, die die Studie ARC007 in der Dosissteigerung abbrachen ... 2046
Tabelle 4-2350: Studienabbrüche während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) ... 2046
Tabelle 4-2351: Anzahl der weiblichen Probanden, die die Studie ARC007 abbrachen ... 2047
Tabelle 4-2352: Anzahl der männlichen Probanden, die die Studie ARC007 abbrachen ... 2047

Tabelle 4-2353: Studienabbrüche (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2048
Tabelle 4-2354: Anzahl der weiblichen Probanden, die die Studie ARC007 in der initialen Aufdosierung abbrachen 2048
Tabelle 4-2355: Anzahl der männlichen Probanden, die die Studie ARC007 in der initialen Aufdosierung abbrachen 2049
Tabelle 4-2356: Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2049
Tabelle 4-2357: Anzahl der weiblichen Probanden, die die Studie ARC007 in der Dosissteigerung abbrachen 2050
Tabelle 4-2358: Anzahl der männlichen Probanden, die die Studie ARC007 in der Dosissteigerung abbrachen 2050
Tabelle 4-2359: Studienabbrüche während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2051
Tabelle 4-2360: Anzahl der Probanden mit Asthma, die die Studie ARC007 abbrachen 2051
Tabelle 4-2361: Anzahl der Probanden ohne Asthma, die die Studie ARC007 abbrachen 2052
Tabelle 4-2362: Studienabbrüche (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2052
Tabelle 4-2363: Anzahl der Probanden mit Asthma, die die Studie ARC007 in der initialen Aufdosierung abbrachen 2053
Tabelle 4-2364: Anzahl der Probanden ohne Asthma, die die Studie ARC007 in der initialen Aufdosierung abbrachen 2053
Tabelle 4-2365: Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2054
Tabelle 4-2366: Anzahl der Probanden mit Asthma, die die Studie ARC007 in der Dosissteigerung abbrachen 2054
Tabelle 4-2367: Anzahl der Probanden ohne Asthma, die die Studie ARC007 in der Dosissteigerung abbrachen 2055
Tabelle 4-2368: Studienabbrüche während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2055
Tabelle 4-2369: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad 2056
Tabelle 4-2370: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad 2057
Tabelle 4-2371: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat 2058

Tabelle 4-2372: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat 2058

Tabelle 4-2373: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2059

Tabelle 4-2374: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat 2059

Tabelle 4-2375: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat 2059

Tabelle 4-2376: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2060

Tabelle 4-2377: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat 2061

Tabelle 4-2378: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat 2061

Tabelle 4-2379: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2062

Tabelle 4-2380: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat 2062

Tabelle 4-2381: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat 2063

Tabelle 4-2382: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2063

Tabelle 4-2383: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 2064

Tabelle 4-2384: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 2064

Tabelle 4-2385: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC007 2065

Tabelle 4-2386: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC007 2066

Tabelle 4-2387: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 2067

Tabelle 4-2388: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 2068

Tabelle 4-2389: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad 2068

Tabelle 4-2390: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad 2069

Tabelle 4-2391: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat 2070

Tabelle 4-2392: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat 2070

Tabelle 4-2393: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2071

Tabelle 4-2394: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 auftrat 2071

Tabelle 4-2395: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat 2072

Tabelle 4-2396: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2072

Tabelle 4-2397: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat . 2073

Tabelle 4-2398: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat . 2073

Tabelle 4-2399: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) . 2074

Tabelle 4-2400: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat 2074

Tabelle 4-2401: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat 2075

Tabelle 4-2402: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der 300 mg täglich aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2075

Tabelle 4-2403: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007 2076

Tabelle 4-2404: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007 2076

Tabelle 4-2405: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC007 2077

Tabelle 4-2406: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC007 2078

Tabelle 4-2407: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC0072078

Tabelle 4-2408: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten in der Studie ARC0072079

Tabelle 4-2409: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad 2079

Tabelle 4-2410: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad 2080

Tabelle 4-2411: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im gesamten Verlauf der Studie ARC007 auftrat 2081

Tabelle 4-2412: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im gesamten Verlauf der Studie ARC007 auftrat 2081

Tabelle 4-2413: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2082

Tabelle 4-2414: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat 2082

Tabelle 4-2415: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat 2083

Tabelle 4-2416: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007). 2083

Tabelle 4-2417: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat. 2084

Tabelle 4-2418: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat. 2084

Tabelle 4-2419: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2085

Tabelle 4-2420: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat 2085

Tabelle 4-2421: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat 2086

Tabelle 4-2422: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2086

Tabelle 4-2423: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC007 2087

Tabelle 4-2424: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC007 2087

Tabelle 4-2425: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC007 mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad 2088

Tabelle 4-2426: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC007 ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad 2089

Tabelle 4-2427: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC007 mit Asthma 2089

Tabelle 4-2428: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC007 ohne Asthma 2090

Tabelle 4-2429: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2091

Tabelle 4-2430: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2092

Tabelle 4-2431: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC003 2092

Tabelle 4-2432: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC003 2093

Tabelle 4-2433: Hypersensitive Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2093

Tabelle 4-2434: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2094

Tabelle 4-2435: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2094

Tabelle 4-2436: Hypersensitive Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2095

Tabelle 4-2437: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC003 2095

Tabelle 4-2438: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC003 2096
Tabelle 4-2439: Hypersensitive Reaktionen in der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2096
Tabelle 4-2440: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2097
Tabelle 4-2441: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2097
Tabelle 4-2442: Hypersensitive Reaktionen in der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2098
Tabelle 4-2443: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 2098
Tabelle 4-2444: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 2099
Tabelle 4-2445: Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2099
Tabelle 4-2446: Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad .. 2100
Tabelle 4-2447: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 2100
Tabelle 4-2448: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 2101
Tabelle 4-2449: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2101
Tabelle 4-2450: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2102
Tabelle 4-2451: Anzahl an weiblichen Patienten mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC003 2102
Tabelle 4-2452: Anzahl an männlichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC003 2103
Tabelle 4-2453: Hypersensitive Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 2103
Tabelle 4-2454: Anzahl an weiblichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2104
Tabelle 4-2455: Anzahl an männlichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2104
Tabelle 4-2456: Hypersensitive Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 2105
Tabelle 4-2457: Anzahl an weiblichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC003 2105

Tabelle 4-2458: Anzahl an männlichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC003 2105
Tabelle 4-2459: Hypersensitive Reaktionen in der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 2106
Tabelle 4-2460: Anzahl an weiblichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2106
Tabelle 4-2461: Anzahl an männlichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2107
Tabelle 4-2462: Hypersensitive Reaktionen in der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 2107
Tabelle 4-2463: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC003 2108
Tabelle 4-2464: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC003 2108
Tabelle 4-2465: Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2109
Tabelle 4-2466: Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2109
Tabelle 4-2467: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC003 2110
Tabelle 4-2468: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC003 2110
Tabelle 4-2469: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2111
Tabelle 4-2470: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2112
Tabelle 4-2471: Anzahl an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC003 2112
Tabelle 4-2472: Anzahl an Probanden aus Europa mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC003 2113
Tabelle 4-2473: Hypersensitive Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 2113
Tabelle 4-2474: Anzahl an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2114
Tabelle 4-2475: Anzahl an Probanden aus Europa mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2114
Tabelle 4-2476: Hypersensitive Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 2115
Tabelle 4-2477: Anzahl an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC003 2115

Tabelle 4-2478: Anzahl an Probanden aus Europa mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC003 2116
Tabelle 4-2479: Hypersensitive Reaktionen in der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 2116
Tabelle 4-2480: Anzahl an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2117
Tabelle 4-2481: Anzahl an Probanden aus Europa mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2117
Tabelle 4-2482: Hypersensitive Reaktionen in der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 2118
Tabelle 4-2483: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003 2118
Tabelle 4-2484: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus Europa aus der Studie ARC003 2119
Tabelle 4-2485: Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2119
Tabelle 4-2486: Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus Europa aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2120
Tabelle 4-2487: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003 2120
Tabelle 4-2488: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus Europa aus der Studie ARC003 2121
Tabelle 4-2489: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad (Studie ARC003) 2121
Tabelle 4-2490: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad (Studie ARC003)2122
Tabelle 4-2491: Anzahl an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase (Studie ARC003) 2122
Tabelle 4-2492: Anzahl an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase (Studie ARC003) 2123
Tabelle 4-2493: Hypersensitive Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 (Studie ARC003) 2123
Tabelle 4-2494: Anzahl an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2124
Tabelle 4-2495: Anzahl an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2125
Tabelle 4-2496: Hypersensitive Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 (Studie ARC003) 2125

Tabelle 4-2497: Anzahl an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC003 .. 2125

Tabelle 4-2498: Anzahl an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC003 .. 2127

Tabelle 4-2499: Hypersensitive Reaktionen in der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 (Studie ARC003) 2127

Tabelle 4-2500: Anzahl an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC003 . 2128

Tabelle 4-2501: Anzahl an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC003 . 2128

Tabelle 4-2502: Hypersensitive Reaktionen in der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 (Studie ARC003) 2129

Tabelle 4-2503: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 (Studie ARC003) 2129

Tabelle 4-2504: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 (Studie ARC003)..... 2129

Tabelle 4-2505: Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad (Studie ARC003) 2130

Tabelle 4-2506: Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad (Studie ARC003) 2130

Tabelle 4-2507: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 (Studie ARC003) 2131

Tabelle 4-2508: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 (Studie ARC003) 2131

Tabelle 4-2509: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad..... 2132

Tabelle 4-2510: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2133

Tabelle 4-2511: Anzahl an Probanden mit Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC003 2133

Tabelle 4-2512: Anzahl an Probanden ohne Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC003 2134

Tabelle 4-2513: Hypersensitive Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)..... 2134

Tabelle 4-2514: Anzahl an Probanden mit Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC003..... 2135

Tabelle 4-2515: Anzahl an Probanden ohne Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC003..... 2135

Tabelle 4-2516: Hypersensitive Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 2136
Tabelle 4-2517: Anzahl an Probanden mit Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC003 2136
Tabelle 4-2518: Anzahl an Probanden ohne Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC003 2137
Tabelle 4-2519: Hypersensitive Reaktionen in der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 2137
Tabelle 4-2520: Anzahl an Probanden mit Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2138
Tabelle 4-2521: Anzahl an Probanden ohne Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2138
Tabelle 4-2522: Hypersensitive Reaktionen in der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 2139
Tabelle 4-2523: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003 2139
Tabelle 4-2524: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003 2140
Tabelle 4-2525: Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2140
Tabelle 4-2526: Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2141
Tabelle 4-2527: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003 2141
Tabelle 4-2528: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003 2142
Tabelle 4-2529: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad 2142
Tabelle 4-2530: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad 2143
Tabelle 4-2531: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. eine hypersensitive Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 2143
Tabelle 4-2532: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. eine hypersensitive Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 2144
Tabelle 4-2533: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004 2144
Tabelle 4-2534: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 2145
Tabelle 4-2535: Anzahl der unter als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad 2145

Tabelle 4-2536: Anzahl der unter als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad 2146
Tabelle 4-2537: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. eine hypersensitive Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 2146
Tabelle 4-2538: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. eine hypersensitive Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 2147
Tabelle 4-2539: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004 2147
Tabelle 4-2540: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen den männlichen Patienten aus der Studie ARC004 2148
Tabelle 4-2541: Anzahl der unter als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad 2148
Tabelle 4-2542: Anzahl der unter als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad . 2149
Tabelle 4-2543: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. eine hypersensitive Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 2149
Tabelle 4-2544: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. eine hypersensitive Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 2150
Tabelle 4-2545: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004 2150
Tabelle 4-2546: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004 2151
Tabelle 4-2547: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad 2151
Tabelle 4-2548: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad 2152
Tabelle 4-2549: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC010 2153
Tabelle 4-2550: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC010 2153
Tabelle 4-2551: Hypersensitive Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 2154
Tabelle 4-2552: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 2154
Tabelle 4-2553: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 2155
Tabelle 4-2554: Hypersensitive Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 2155
Tabelle 4-2555: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC010 2156

Tabelle 4-2556: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC010 2156
Tabelle 4-2557: Hypersensitive Reaktionen in der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 2157
Tabelle 4-2558: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC010 2157
Tabelle 4-2559: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC010 2158
Tabelle 4-2560: Hypersensitive Reaktionen in der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 2158
Tabelle 4-2561: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC010 2159
Tabelle 4-2562: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 2160
Tabelle 4-2563: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad 2160
Tabelle 4-2564: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad 2162
Tabelle 4-2565: Anzahl an weiblichen Patienten mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC010 2162
Tabelle 4-2566: Anzahl an männlichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC010 2163
Tabelle 4-2567: Hypersensitive Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 2163
Tabelle 4-2568: Anzahl an weiblichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 2164
Tabelle 4-2569: Anzahl an männlichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 2164
Tabelle 4-2570: Hypersensitive Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 2165
Tabelle 4-2571: Anzahl an weiblichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC010 2165
Tabelle 4-2572: Anzahl an männlichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC010 2166
Tabelle 4-2573: Hypersensitive Reaktionen in der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 2166
Tabelle 4-2574: Anzahl an weiblichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC010 2167
Tabelle 4-2575: Anzahl an männlichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC010 2167

Tabelle 4-2576: Hypersensitive Reaktionen in der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 2168
Tabelle 4-2577: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC010 2168
Tabelle 4-2578: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC010 2169
Tabelle 4-2579: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad 2169
Tabelle 4-2580: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad 2170
Tabelle 4-2581: Anzahl an Probanden mit Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC010 2170
Tabelle 4-2582: Anzahl an Probanden ohne Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC010 2171
Tabelle 4-2583: Hypersensitive Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 2171
Tabelle 4-2584: Anzahl an Probanden mit Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 2172
Tabelle 4-2585: Anzahl an Probanden ohne Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 2172
Tabelle 4-2586: Hypersensitive Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 2173
Tabelle 4-2587: Anzahl an Probanden mit Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC010 2173
Tabelle 4-2588: Anzahl an Probanden ohne Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC010 2174
Tabelle 4-2589: Hypersensitive Reaktionen in der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 2174
Tabelle 4-2590: Anzahl an Probanden mit Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC010 2175
Tabelle 4-2591: Anzahl an Probanden ohne Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC010 2175
Tabelle 4-2592: Hypersensitive Reaktionen in der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 2176
Tabelle 4-2593: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010 2176
Tabelle 4-2594: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC010 2177
Tabelle 4-2595: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad 2178

Tabelle 4-2596: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad 2179
Tabelle 4-2597: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC007 2179
Tabelle 4-2598: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC007 2180
Tabelle 4-2599: Hypersensitive Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2180
Tabelle 4-2600: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 2181
Tabelle 4-2601: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 2181
Tabelle 4-2602: Hypersensitive Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2182
Tabelle 4-2603: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC007 2182
Tabelle 4-2604: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC007 2183
Tabelle 4-2605: Hypersensitive Reaktionen in der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2183
Tabelle 4-2606: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der 300 mg täglich der Studie ARC007 2184
Tabelle 4-2607: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der 300 mg täglich der Studie ARC007 2184
Tabelle 4-2608: Hypersensitive Reaktionen während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2185
Tabelle 4-2609: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC007 2185
Tabelle 4-2610: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 2186
Tabelle 4-2611: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad 2187
Tabelle 4-2612: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad 2188
Tabelle 4-2613: Anzahl an weiblichen Patienten mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC007 2189
Tabelle 4-2614: Anzahl an männlichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC007 2189
Tabelle 4-2615: Hypersensitive Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2190

Tabelle 4-2616: Anzahl an weiblichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 2190
Tabelle 4-2617: Anzahl an männlichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 2191
Tabelle 4-2618: Hypersensitive Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2191
Tabelle 4-2619: Anzahl an weiblichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC007 2192
Tabelle 4-2620: Anzahl an männlichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC007 2192
Tabelle 4-2621: Hypersensitive Reaktionen in der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2193
Tabelle 4-2622: Anzahl an weiblichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der 300 mg täglich der Studie ARC007 2193
Tabelle 4-2623: Anzahl an männlichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der 300 mg täglich der Studie ARC007 2194
Tabelle 4-2624: Hypersensitive Reaktionen während der 300 mg täglich aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2194
Tabelle 4-2625: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC007 2195
Tabelle 4-2626: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC007 2195
Tabelle 4-2627: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad 2196
Tabelle 4-2628: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad 2197
Tabelle 4-2629: Anzahl an Probanden mit Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC007 2197
Tabelle 4-2630: Anzahl an Probanden ohne Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC007 2198
Tabelle 4-2631: Hypersensitive Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2198
Tabelle 4-2632: Anzahl an Probanden mit Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 2199
Tabelle 4-2633: Anzahl an Probanden ohne Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 2199
Tabelle 4-2634: Hypersensitive Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2200
Tabelle 4-2635: Anzahl an Probanden mit Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC007 2200

Tabelle 4-2636: Anzahl an Probanden ohne Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC007 2201

Tabelle 4-2637: Hypersensitive Reaktionen in der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2201

Tabelle 4-2638: Anzahl an Probanden mit Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der 300 mg täglich der Studie ARC007 2202

Tabelle 4-2639: Anzahl an Probanden ohne Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der 300 mg täglich der Studie ARC007 2202

Tabelle 4-2640: Hypersensitive Reaktionen während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2203

Tabelle 4-2641: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC007 2203

Tabelle 4-2642: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC007 2203

Tabelle 4-2643: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad 2205

Tabelle 4-2644: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad 2206

Tabelle 4-2645: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion (Gesamtraten) bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 2207

Tabelle 4-2646: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion (Gesamtraten) bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 2207

Tabelle 4-2647: Systemische allergische Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2208

Tabelle 4-2648: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der initialen Aufdosierung bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 2208

Tabelle 4-2649: Systemische allergische Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2209

Tabelle 4-2650: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der Dosissteigerung bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 2209

Tabelle 4-2651: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der Dosissteigerung bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 2210

Tabelle 4-2652: Systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2210

Tabelle 4-2653: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 2211

Tabelle 4-2654: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 2211
Tabelle 4-2655: Systemische allergische Reaktionen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2212
Tabelle 4-2656: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 2212
Tabelle 4-2657: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 2212
Tabelle 4-2658: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2213
Tabelle 4-2659: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2214
Tabelle 4-2660: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 2214
Tabelle 4-2661: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 2215
Tabelle 4-2662: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad 2215
Tabelle 4-2663: Systemische allergische Reaktionen bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003 2216
Tabelle 4-2664: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2217
Tabelle 4-2665: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2217
Tabelle 4-2666: Systemische allergische Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 2218
Tabelle 4-2667: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2218
Tabelle 4-2668: Systemische allergische Reaktionen während der Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 2219
Tabelle 4-2669: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003 2219
Tabelle 4-2670: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003 2220
Tabelle 4-2671: Systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 2220

Tabelle 4-2672: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2221

Tabelle 4-2673: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2221

Tabelle 4-2674: Systemische allergische Reaktionen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 2222

Tabelle 4-2675: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 2222

Tabelle 4-2676: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003 2222

Tabelle 4-2677: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2223

Tabelle 4-2678: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC003 2224

Tabelle 4-2679: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten aus Nordamerika aufgeteilt nach Schweregrad 2224

Tabelle 4-2680: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten aus Europa aufgeteilt nach Schweregrad 2225

Tabelle 4-2681: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2225

Tabelle 4-2682: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2226

Tabelle 4-2683: Systemische allergische Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 2226

Tabelle 4-2684: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2227

Tabelle 4-2685: Systemische allergische Reaktionen während der Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 2227

Tabelle 4-2686: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003 2228

Tabelle 4-2687: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003 2228

Tabelle 4-2688: Systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 2229

Tabelle 4-2689: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2229

Tabelle 4-2690: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2230

Tabelle 4-2691: Systemische allergische Reaktionen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 2230
Tabelle 4-2692: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 2231
Tabelle 4-2693: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 2231
Tabelle 4-2694: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2232
Tabelle 4-2695: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus Europa aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2232
Tabelle 4-2696: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003 2233
Tabelle 4-2697: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus Europa aus der Studie ARC003 2233
Tabelle 4-2698: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 2234
Tabelle 4-2699: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 2235
Tabelle 4-2700: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2236
Tabelle 4-2701: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2236
Tabelle 4-2702: Systemische allergische Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 2237
Tabelle 4-2703: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2237
Tabelle 4-2704: Systemische allergische Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 2238
Tabelle 4-2705: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003 2238
Tabelle 4-2706: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003 2239

Tabelle 4-2707: Systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 2239

Tabelle 4-2708: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2240

Tabelle 4-2709: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2240

Tabelle 4-2710: Systemische allergische Reaktionen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 2241

Tabelle 4-2711: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 2241

Tabelle 4-2712: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 .. 2242

Tabelle 4-2713: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 2242

Tabelle 4-2714: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 2243

Tabelle 4-2715: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 2243

Tabelle 4-2716: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 2244

Tabelle 4-2717: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad 2244

Tabelle 4-2718: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad 2245

Tabelle 4-2719: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2245

Tabelle 4-2720: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2246

Tabelle 4-2721: Systemische allergische Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 2246

Tabelle 4-2722: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2247

Tabelle 4-2723: Systemische allergische Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 2247

Tabelle 4-2724: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003 2248

Tabelle 4-2725: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003 ... 2248
Tabelle 4-2726: Systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) ... 2249
Tabelle 4-2727: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 ... 2249
Tabelle 4-2728: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 ... 2250
Tabelle 4-2729: Systemische allergische Reaktionen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) ... 2250
Tabelle 4-2730: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 ... 2251
Tabelle 4-2731: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003 ... 2251
Tabelle 4-2732: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad ... 2252
Tabelle 4-2733: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma ... 2252
Tabelle 4-2734: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad ... 2253
Tabelle 4-2735: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad ... 2254
Tabelle 4-2736: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. eine systemisch allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat ... 2254
Tabelle 4-2737: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. eine systemisch allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat ... 2255
Tabelle 4-2738: Anzahl der behandlungsbedingten systemisch allergischen Reaktionen den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004 ... 2255
Tabelle 4-2739: Anzahl der behandlungsbedingten systemisch allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 ... 2256
Tabelle 4-2740: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad ... 2256
Tabelle 4-2741: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad ... 2257
Tabelle 4-2742: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. eine systemisch allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat ... 2257
Tabelle 4-2743: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. eine systemisch allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat ... 2258

Tabelle 4-2744: Anzahl der behandlungsbedingten systemisch allergischen Reaktionen den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004 ... 2258
Tabelle 4-2745: Anzahl der behandlungsbedingten systemisch allergischen Reaktionen den männlichen Patienten aus der Studie ARC004 ... 2259
Tabelle 4-2746: Anzahl der unter als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad ... 2259
Tabelle 4-2747: Anzahl der unter als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad ... 2260
Tabelle 4-2748: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. eine systemisch allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat ... 2260
Tabelle 4-2749: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. eine systemisch allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat ... 2261
Tabelle 4-2750: Anzahl der behandlungsbedingten systemisch allergischen Reaktionen den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004 ... 2261
Tabelle 4-2751: Anzahl der behandlungsbedingten systemisch allergischen Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004 ... 2262
Tabelle 4-2752: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad 2262
Tabelle 4-2753: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad ... 2263
Tabelle 4-2754: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion (Gesamtraten) bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 ... 2264
Tabelle 4-2755: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion (Gesamtraten) bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 ... 2264
Tabelle 4-2756: Systemische allergische Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) ... 2265
Tabelle 4-2757: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der initialen Aufdosierung bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 ... 2265
Tabelle 4-2758: Systemische allergische Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) ... 2266
Tabelle 4-2759: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der Dosissteigerung bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 ... 2266
Tabelle 4-2760: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der Dosissteigerung bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 ... 2267
Tabelle 4-2761: Systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) ... 2267

Tabelle 4-2762: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 2268
Tabelle 4-2763: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 2268
Tabelle 4-2764: Systemische allergische Reaktionen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 2269
Tabelle 4-2765: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 2269
Tabelle 4-2766: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 2270
Tabelle 4-2767: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad 2270
Tabelle 4-2768: Systemische allergische Reaktionen bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010 2271
Tabelle 4-2769: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC010 2272
Tabelle 4-2770: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC010 2272
Tabelle 4-2771: Systemische allergische Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 2273
Tabelle 4-2772: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 2273
Tabelle 4-2773: Systemische allergische Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 2274
Tabelle 4-2774: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC010 2274
Tabelle 4-2775: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC010 2275
Tabelle 4-2776: Systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 2275
Tabelle 4-2777: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 2276
Tabelle 4-2778: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 2276
Tabelle 4-2779: Systemische allergische Reaktionen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 2277
Tabelle 4-2780: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010 2277

Tabelle 4-2781: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010 2278

Tabelle 4-2782: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den Patienten mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad 2278

Tabelle 4-2783: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad 2279

Tabelle 4-2784: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC010 2279

Tabelle 4-2785: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC010 2280

Tabelle 4-2786: Systemische allergische Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 2280

Tabelle 4-2787: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 2281

Tabelle 4-2788: Systemische allergische Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 2281

Tabelle 4-2789: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC010 2282

Tabelle 4-2790: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC010 2282

Tabelle 4-2791: Systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 2283

Tabelle 4-2792: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 2283

Tabelle 4-2793: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 2284

Tabelle 4-2794: Systemische allergische Reaktionen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 2284

Tabelle 4-2795: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 2285

Tabelle 4-2796: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 2285

Tabelle 4-2797: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad 2286

Tabelle 4-2798: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad 2287

Tabelle 4-2799: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion (Gesamtraten) bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 2288

Tabelle 4-2800: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion (Gesamtraten) bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 2288

Tabelle 4-2801: Systemische allergische Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2289
Tabelle 4-2802: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der initialen Aufdosierung bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 2289
Tabelle 4-2803: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der initialen Aufdosierung bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 2289
Tabelle 4-2804: Systemische allergische Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)..... 2290
Tabelle 4-2805: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der Dosissteigerung bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007..... 2291
Tabelle 4-2806: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der Dosissteigerung bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007..... 2291
Tabelle 4-2807: Systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)..... 2292
Tabelle 4-2808: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der 300 mg täglich bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007..... 2292
Tabelle 4-2809: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der 300 mg täglich bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007..... 2293
Tabelle 4-2810: Systemische allergische Reaktionen während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)..... 2293
Tabelle 4-2811: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 2294
Tabelle 4-2812: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 2294
Tabelle 4-2813: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad..... 2295
Tabelle 4-2814: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad..... 2296
Tabelle 4-2815: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC007 2296
Tabelle 4-2816: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC007 2298
Tabelle 4-2817: Systemische allergische Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)..... 2298
Tabelle 4-2818: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007..... 2299

Tabelle 4-2819: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 2299
Tabelle 4-2820: Systemische allergische Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2300
Tabelle 4-2821: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC007 2300
Tabelle 4-2822: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC007 2301
Tabelle 4-2823: Systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2301
Tabelle 4-2824: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der 300 mg täglich der Studie ARC007 2302
Tabelle 4-2825: Systemische allergische Reaktionen während der 300 mg täglich aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2302
Tabelle 4-2826: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007 2303
Tabelle 4-2827: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007 2303
Tabelle 4-2828: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den Patienten mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad 2304
Tabelle 4-2829: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad 2305
Tabelle 4-2830: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC007 2305
Tabelle 4-2831: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC007 2306
Tabelle 4-2832: Systemische allergische Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2306
Tabelle 4-2833: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 2307
Tabelle 4-2834: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 2307
Tabelle 4-2835: Systemische allergische Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2308
Tabelle 4-2836: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC007 2308
Tabelle 4-2837: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC007 2309
Tabelle 4-2838: Systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2309

Tabelle 4-2839: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der 300 mg täglich der Studie ARC007 2310
Tabelle 4-2840: Systemische allergische Reaktionen während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2310
Tabelle 4-2841: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC007 2311
Tabelle 4-2842: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC007 2311
Tabelle 4-2843: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad 2312
Tabelle 4-2844: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad .. 2313
Tabelle 4-2845: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2314
Tabelle 4-2846: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2314
Tabelle 4-2847: Gastrointestinale Symptome (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2315
Tabelle 4-2848: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2315
Tabelle 4-2849: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2316
Tabelle 4-2850: Gastrointestinale Symptome während der Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2316
Tabelle 4-2851: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC003 2317
Tabelle 4-2852: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC003 2317
Tabelle 4-2853: Gastrointestinale Symptome während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2318
Tabelle 4-2854: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2318
Tabelle 4-2855: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2319
Tabelle 4-2856: Gastrointestinale Symptome während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2319
Tabelle 4-2857: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 2320
Tabelle 4-2858: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 2320

Tabelle 4-2859: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad 2321
Tabelle 4-2860: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad 2322
Tabelle 4-2861: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2322
Tabelle 4-2862: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2323
Tabelle 4-2863: Gastrointestinale Symptome (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 2323
Tabelle 4-2864: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2324
Tabelle 4-2865: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2324
Tabelle 4-2866: Gastrointestinale Symptome während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 2325
Tabelle 4-2867: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC003 2325
Tabelle 4-2868: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC003 2326
Tabelle 4-2869: Gastrointestinale Symptome während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 2326
Tabelle 4-2870: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2327
Tabelle 4-2871: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2327
Tabelle 4-2872: Gastrointestinale Symptome während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 2328
Tabelle 4-2873: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 2328
Tabelle 4-2874: Anzahl der behandlungsbedingten anaphylaktischen Reaktionen bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003 2329
Tabelle 4-2875: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten aus Nordamerika aufgeteilt nach Schweregrad 2330
Tabelle 4-2876: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten aus Europa aufgeteilt nach Schweregrad 2331
Tabelle 4-2877: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2332
Tabelle 4-2878: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2332

Tabelle 4-2879: Gastrointestinale Symptome (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 2333
Tabelle 4-2880: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2333
Tabelle 4-2881: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2334
Tabelle 4-2882: Gastrointestinale Symptome während der Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 2334
Tabelle 4-2883: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC003 2335
Tabelle 4-2884: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC003 2335
Tabelle 4-2885: Gastrointestinale Symptome während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 2336
Tabelle 4-2886: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2336
Tabelle 4-2887: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2337
Tabelle 4-2888: Gastrointestinale Symptome während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 2337
Tabelle 4-2889: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 2338
Tabelle 4-2890: Anzahl der behandlungsbedingten anaphylaktischen Reaktionen bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 2338
Tabelle 4-2891: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 2339
Tabelle 4-2892: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 2340
Tabelle 4-2893: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2341
Tabelle 4-2894: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2341
Tabelle 4-2895: Gastrointestinale Symptome (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 2342
Tabelle 4-2896: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2342

Tabelle 4-2897: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2343

Tabelle 4-2898: Gastrointestinale Symptome während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 2343

Tabelle 4-2899: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC003..... 2344

Tabelle 4-2900: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC003..... 2344

Tabelle 4-2901: Gastrointestinale Symptome während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 2345

Tabelle 4-2902: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC003..... 2345

Tabelle 4-2903: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC003..... 2346

Tabelle 4-2904: Gastrointestinale Symptome während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003). 2346

Tabelle 4-2905: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 2347

Tabelle 4-2906: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)..... 2347

Tabelle 4-2907: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad..... 2348

Tabelle 4-2908: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad 2349

Tabelle 4-2909: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2350

Tabelle 4-2910: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2350

Tabelle 4-2911: Gastrointestinale Symptome (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)..... 2351

Tabelle 4-2912: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2351

Tabelle 4-2913: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2352

Tabelle 4-2914: Gastrointestinale Symptome während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)..... 2352

Tabelle 4-2915: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC003 2353
Tabelle 4-2916: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC003 2353
Tabelle 4-2917: Gastrointestinale Symptome während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 2354
Tabelle 4-2918: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2354
Tabelle 4-2919: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2355
Tabelle 4-2920: Gastrointestinale Symptome während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 2355
Tabelle 4-2921: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC003) 2356
Tabelle 4-2922: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC003) 2356
Tabelle 4-2923: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC004 bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad 2357
Tabelle 4-2924: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad . 2358
Tabelle 4-2925: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC004 2358
Tabelle 4-2926: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC004 2359
Tabelle 4-2927: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptomeden Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004 2359
Tabelle 4-2928: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 2360
Tabelle 4-2929: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad 2360
Tabelle 4-2930: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad 2361
Tabelle 4-2931: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 2361
Tabelle 4-2932: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 2362
Tabelle 4-2933: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptomeden weiblichen Patienten aus der Studie ARC004 2362

Tabelle 4-2934: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004 2363

Tabelle 4-2935: Anzahl der unter als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad 2363

Tabelle 4-2936: Anzahl der unter als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad 2364

Tabelle 4-2937: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 2364

Tabelle 4-2938: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 2365

Tabelle 4-2939: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptomeden Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004 2365

Tabelle 4-2940: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004 2366

Tabelle 4-2941: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad 2366

Tabelle 4-2942: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad .. 2367

Tabelle 4-2943: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010 2368

Tabelle 4-2944: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010 2368

Tabelle 4-2945: Gastrointestinale Symptome (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 2369

Tabelle 4-2946: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 2369

Tabelle 4-2947: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 2370

Tabelle 4-2948: Gastrointestinale Symptome während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 2370

Tabelle 4-2949: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC010 2371

Tabelle 4-2950: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC010 2371

Tabelle 4-2951: Gastrointestinale Symptome während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 2372

Tabelle 4-2952: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 2372

Tabelle 4-2953: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 2373
Tabelle 4-2954: Gastrointestinale Symptome während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 2373
Tabelle 4-2955: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 2374
Tabelle 4-2956: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 2374
Tabelle 4-2957: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad 2375
Tabelle 4-2958: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad 2376
Tabelle 4-2959: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010 2376
Tabelle 4-2960: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010 2377
Tabelle 4-2961: Gastrointestinale Symptome (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 2377
Tabelle 4-2962: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 2378
Tabelle 4-2963: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 2378
Tabelle 4-2964: Gastrointestinale Symptome während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 2379
Tabelle 4-2965: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC010 2379
Tabelle 4-2966: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC010 2380
Tabelle 4-2967: Gastrointestinale Symptome während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 2380
Tabelle 4-2968: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 2381
Tabelle 4-2969: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 2381
Tabelle 4-2970: Gastrointestinale Symptome während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 2382
Tabelle 4-2971: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010 2382
Tabelle 4-2972: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010 2383

Tabelle 4-2973: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den Patienten mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad 2384
Tabelle 4-2974: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad 2385
Tabelle 4-2975: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010 2386
Tabelle 4-2976: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010 2386
Tabelle 4-2977: Gastrointestinale Symptome (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 2387
Tabelle 4-2978: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 2387
Tabelle 4-2979: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 2388
Tabelle 4-2980: Gastrointestinale Symptome während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 2388
Tabelle 4-2981: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC010 2389
Tabelle 4-2982: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC010 2389
Tabelle 4-2983: Gastrointestinale Symptome während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 2390
Tabelle 4-2984: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 2390
Tabelle 4-2985: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 2391
Tabelle 4-2986: Gastrointestinale Symptome während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 2391
Tabelle 4-2987: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC010) 2392
Tabelle 4-2988: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC010) 2392
Tabelle 4-2989: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad 2393
Tabelle 4-2990: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad 2394
Tabelle 4-2991: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007 2395
Tabelle 4-2992: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007 2395

Tabelle 4-2993: Gastrointestinale Symptome (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2396
Tabelle 4-2994: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 2396
Tabelle 4-2995: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 2397
Tabelle 4-2996: Gastrointestinale Symptome während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)..... 2397
Tabelle 4-2997: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC007..... 2398
Tabelle 4-2998: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC007..... 2398
Tabelle 4-2999: Gastrointestinale Symptome während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2399
Tabelle 4-3000: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen während der 300 mg täglich der Studie ARC007..... 2399
Tabelle 4-3001: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen während der 300 mg täglich der Studie ARC007..... 2400
Tabelle 4-3002: Gastrointestinale Symptome während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2400
Tabelle 4-3003: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007..... 2401
Tabelle 4-3004: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007..... 2401
Tabelle 4-3005: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad..... 2402
Tabelle 4-3006: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad..... 2403
Tabelle 4-3007: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007 2404
Tabelle 4-3008: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007 2404
Tabelle 4-3009: Gastrointestinale Symptome (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2405
Tabelle 4-3010: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 2405
Tabelle 4-3011: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 2406
Tabelle 4-3012: Gastrointestinale Symptome während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)..... 2406

Tabelle 4-3013: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC007 2407
Tabelle 4-3014: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC007 2407
Tabelle 4-3015: Gastrointestinale Symptome während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2408
Tabelle 4-3016: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen während der 300 mg täglich der Studie ARC007 2408
Tabelle 4-3017: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen während der 300 mg täglich der Studie ARC007 2409
Tabelle 4-3018: Gastrointestinale Symptome während der 300 mg täglich aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2409
Tabelle 4-3019: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007 2410
Tabelle 4-3020: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007 2410
Tabelle 4-3021: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den Patienten mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad 2411
Tabelle 4-3022: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad 2412
Tabelle 4-3023: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007 2413
Tabelle 4-3024: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007 2413
Tabelle 4-3025: Gastrointestinale Symptome (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2414
Tabelle 4-3026: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 2414
Tabelle 4-3027: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 2415
Tabelle 4-3028: Gastrointestinale Symptome während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2415
Tabelle 4-3029: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC007 2416
Tabelle 4-3030: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC007 2416
Tabelle 4-3031: Gastrointestinale Symptome während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2417
Tabelle 4-3032: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen während der 300 mg täglich der Studie ARC007 2417

Tabelle 4-3033: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen während der 300 mg täglich der Studie ARC007 2418

Tabelle 4-3034: Gastrointestinale Symptome während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2418

Tabelle 4-3035: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC004 (Studie ARC007) 2419

Tabelle 4-3036: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC007) 2419

Tabelle 4-3037: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten zwischen 4 – 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad 2420

Tabelle 4-3038: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten zwischen 12 – 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad 2421

Tabelle 4-3039: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2421

Tabelle 4-3040: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2422

Tabelle 4-3041: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2422

Tabelle 4-3042: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 2423

Tabelle 4-3043: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2423

Tabelle 4-3044: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 2424

Tabelle 4-3045: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 2424

Tabelle 4-3046: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2425

Tabelle 4-3047: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 2425

Tabelle 4-3048: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 2426

Tabelle 4-3049: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2426

Tabelle 4-3050: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad 2427

Tabelle 4-3051: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad 2427

Tabelle 4-3052: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2428

Tabelle 4-3053: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2429

Tabelle 4-3054: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 2429

Tabelle 4-3055: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 2430

Tabelle 4-3056: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 2430

Tabelle 4-3057: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 2431

Tabelle 4-3058: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 .. 2431

Tabelle 4-3059: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 .. 2432

Tabelle 4-3060: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten Jahren (Studie ARC003) 2433

Tabelle 4-3061: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 . 2434

Tabelle 4-3062: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 . 2434

Tabelle 4-3063: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003). 2435

Tabelle 4-3064: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten aus Nordamerika aufgeteilt nach Schweregrad 2435

Tabelle 4-3065: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten aus Europa aufgeteilt nach Schweregrad 2436

Tabelle 4-3066: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2436

Tabelle 4-3067: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2437

Tabelle 4-3068: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 2437

Tabelle 4-3069: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 2438

Tabelle 4-3070: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 2438

Tabelle 4-3071: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 .. 2439

Tabelle 4-3072: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 .. 2439

Tabelle 4-3073: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 2440

Tabelle 4-3074: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 . 2440

Tabelle 4-3075: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 . 2441

Tabelle 4-3076: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)2441

Tabelle 4-3077: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 2442

Tabelle 4-3078: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 2442

Tabelle 4-3079: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2443

Tabelle 4-3080: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2444

Tabelle 4-3081: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 2444
Tabelle 4-3082: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 2445
Tabelle 4-3083: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 2445
Tabelle 4-3084: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 2445
Tabelle 4-3085: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 2446
Tabelle 4-3086: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)..... 2447
Tabelle 4-3087: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003..... 2447
Tabelle 4-3088: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003..... 2447
Tabelle 4-3089: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung (Studie ARC003) 2448
Tabelle 4-3090: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad..... 2449
Tabelle 4-3091: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad..... 2449
Tabelle 4-3092: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003..... 2450
Tabelle 4-3093: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003..... 2451
Tabelle 4-3094: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)..... 2451

Tabelle 4-3095: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 2452
Tabelle 4-3096: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 2452
Tabelle 4-3097: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003). 2453
Tabelle 4-3098: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 .. 2453
Tabelle 4-3099: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 .. 2454
Tabelle 4-3100: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 2454
Tabelle 4-3101: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 . 2455
Tabelle 4-3102: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 . 2455
Tabelle 4-3103: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 2456
Tabelle 4-3104: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC004 bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren 2456
Tabelle 4-3105: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC004 bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren 2457
Tabelle 4-3106: Anteil an Probanden 4 - 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC004 2457
Tabelle 4-3107: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC004 2458
Tabelle 4-3108: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC004 bei den weiblichen Patienten 2458
Tabelle 4-3109: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC004 bei den männlichen Patienten 2458
Tabelle 4-3110: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC004 2459
Tabelle 4-3111: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC004 2459
Tabelle 4-3112: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC004 bei den Patienten mit Asthma 2460
Tabelle 4-3113: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC004 bei den Patienten ohne Asthma 2460

Tabelle 4-3114: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC004 2460

Tabelle 4-3115: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC004 2461

Tabelle 4-3116: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den Patienten zwischen 4 – 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad 2462

Tabelle 4-3117: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den Patienten zwischen 12 – 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad 2463

Tabelle 4-3118: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010 2463

Tabelle 4-3119: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010 2465

Tabelle 4-3120: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 2465

Tabelle 4-3121: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 2466

Tabelle 4-3122: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 2466

Tabelle 4-3123: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 2467

Tabelle 4-3124: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 2467

Tabelle 4-3125: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 2468

Tabelle 4-3126: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 2468

Tabelle 4-3127: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 2469

Tabelle 4-3128: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 2469

Tabelle 4-3129: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 2470
Tabelle 4-3130: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad 2470
Tabelle 4-3131: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad 2471
Tabelle 4-3132: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010 2472
Tabelle 4-3133: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010 2472
Tabelle 4-3134: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 2473
Tabelle 4-3135: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 2473
Tabelle 4-3136: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 2474
Tabelle 4-3137: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 2474
Tabelle 4-3138: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 .. 2475
Tabelle 4-3139: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 .. 2475
Tabelle 4-3140: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten Jahren (Studie ARC010) 2476
Tabelle 4-3141: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 . 2476
Tabelle 4-3142: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 . 2477
Tabelle 4-3143: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010). 2477
Tabelle 4-3144: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den Patienten mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad 2478

Tabelle 4-3145: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad 2478

Tabelle 4-3146: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010 2479

Tabelle 4-3147: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010 2480

Tabelle 4-3148: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 2480

Tabelle 4-3149: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 2481

Tabelle 4-3150: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 2481

Tabelle 4-3151: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010). 2482

Tabelle 4-3152: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 .. 2482

Tabelle 4-3153: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 .. 2483

Tabelle 4-3154: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 2483

Tabelle 4-3155: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 . 2484

Tabelle 4-3156: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 . 2484

Tabelle 4-3157: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 2485

Tabelle 4-3158: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den Patienten zwischen 4 – 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad 2485

Tabelle 4-3159: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den Patienten zwischen 12 – 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad 2486

Tabelle 4-3160: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007 2486

Tabelle 4-3161: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007 2487

Tabelle 4-3162: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2487

Tabelle 4-3163: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 2488

Tabelle 4-3164: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2488

Tabelle 4-3165: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 2489

Tabelle 4-3166: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 2489

Tabelle 4-3167: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2490

Tabelle 4-3168: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 2490

Tabelle 4-3169: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2491

Tabelle 4-3170: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad 2491

Tabelle 4-3171: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad 2492

Tabelle 4-3172: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007 2492

Tabelle 4-3173: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007 2493

Tabelle 4-3174: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2493

Tabelle 4-3175: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 2494

Tabelle 4-3176: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2494

Tabelle 4-3177: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 .. 2495

Tabelle 4-3178: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 .. 2495

Tabelle 4-3179: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten Jahren (Studie ARC007) 2496

Tabelle 4-3180: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 2496

Tabelle 4-3181: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 2497

Tabelle 4-3182: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der 300 mg täglich aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) ... 2497

Tabelle 4-3183: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den Patienten mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad 2498

Tabelle 4-3184: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad 2498

Tabelle 4-3185: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007 2499

Tabelle 4-3186: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007 2499

Tabelle 4-3187: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2500

Tabelle 4-3188: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 2500

Tabelle 4-3189: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007). 2501

Tabelle 4-3190: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 .. 2501

Tabelle 4-3191: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 .. 2502

Tabelle 4-3192: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2503
Tabelle 4-3193: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 2504
Tabelle 4-3194: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 2504
Tabelle 4-3195: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2505
Tabelle 4-3196: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2506
Tabelle 4-3197: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2507
Tabelle 4-3198: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2507
Tabelle 4-3199: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2508
Tabelle 4-3200: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2508
Tabelle 4-3201: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2509
Tabelle 4-3202: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC003 2509
Tabelle 4-3203: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC003 2510
Tabelle 4-3204: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2510
Tabelle 4-3205: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2511
Tabelle 4-3206: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2511

Tabelle 4-3207: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2512
Tabelle 4-3208: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2512
Tabelle 4-3209: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC003 2512
Tabelle 4-3210: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 2513
Tabelle 4-3211: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2514
Tabelle 4-3212: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2514
Tabelle 4-3213: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 2515
Tabelle 4-3214: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC003..... 2515
Tabelle 4-3215: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC003..... 2516
Tabelle 4-3216: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten Jahren (Studie ARC003) 2516
Tabelle 4-3217: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2517
Tabelle 4-3218: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2517
Tabelle 4-3219: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003). 2518
Tabelle 4-3220: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studie ARC003 2518
Tabelle 4-3221: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studie ARC003 2519
Tabelle 4-3222: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 2519
Tabelle 4-3223: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2520
Tabelle 4-3224: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2520
Tabelle 4-3225: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) .. 2521

Tabelle 4-3226: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC003..... 2521

Tabelle 4-3227: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC003..... 2522

Tabelle 4-3228: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerung aufgeteilt nach aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 2522

Tabelle 4-3229: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC003..... 2523

Tabelle 4-3230: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC003..... 2523

Tabelle 4-3231: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)2524

Tabelle 4-3232: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studie ARC003..... 2524

Tabelle 4-3233: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studie ARC003..... 2525

Tabelle 4-3234: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 2525

Tabelle 4-3235: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2526

Tabelle 4-3236: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2526

Tabelle 4-3237: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)..... 2527

Tabelle 4-3238: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC003 2527

Tabelle 4-3239: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC003 2528

Tabelle 4-3240: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)..... 2528

Tabelle 4-3241: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2529

Tabelle 4-3242: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 2529

Tabelle 4-3243: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung (Studie ARC003) 2530

Tabelle 4-3244: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studie ARC003 2530

Tabelle 4-3245: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studie ARC003 2531

Tabelle 4-3246: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)..... 2531

Tabelle 4-3247: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2532

Tabelle 4-3248: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 2532

Tabelle 4-3249: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)..... 2533

Tabelle 4-3250: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC003..... 2533

Tabelle 4-3251: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC003..... 2534

Tabelle 4-3252: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)..... 2534

Tabelle 4-3253: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC003..... 2535

Tabelle 4-3254: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC003..... 2535

Tabelle 4-3255: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 2536

Tabelle 4-3256: Anzahl der Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004 bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren 2536

Tabelle 4-3257: Anzahl der Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004 bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren 2536

Tabelle 4-3258: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004 2537

Tabelle 4-3259: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004..... 2537

Tabelle 4-3260: Anzahl der Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004 bei den weiblichen Patienten 2537

Tabelle 4-3261: Anzahl der Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004 bei den männlichen Patienten 2538
Tabelle 4-3262: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004 2538
Tabelle 4-3263: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004 2539
Tabelle 4-3264: Anzahl der Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie bei den Patienten mit Asthma 2539
Tabelle 4-3265: Anzahl der Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004 bei den Patienten ohne Asthma 2540
Tabelle 4-3266: Anteil an Probanden mit Asthma mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004 2540
Tabelle 4-3267: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004 2541
Tabelle 4-3268: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC010 2541
Tabelle 4-3269: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC010 2542
Tabelle 4-3270: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 2542
Tabelle 4-3271: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 2543
Tabelle 4-3272: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 2543
Tabelle 4-3273: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC010 2544
Tabelle 4-3274: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC010 2544
Tabelle 4-3275: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 2545
Tabelle 4-3276: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 2545

Tabelle 4-3277: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 2546
Tabelle 4-3278: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 2547
Tabelle 4-3279: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC010 2548
Tabelle 4-3280: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC010 2548
Tabelle 4-3281: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 2549
Tabelle 4-3282: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 2549
Tabelle 4-3283: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 2550
Tabelle 4-3284: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC010 2550
Tabelle 4-3285: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC010 2551
Tabelle 4-3286: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten Jahren (Studie ARC010) 2551
Tabelle 4-3287: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 2552
Tabelle 4-3288: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 2552
Tabelle 4-3289: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010). 2553
Tabelle 4-3290: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studie ARC010 2553
Tabelle 4-3291: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studie ARC010 2554
Tabelle 4-3292: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 2554
Tabelle 4-3293: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 2555
Tabelle 4-3294: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 2555
Tabelle 4-3295: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC010 2556

Tabelle 4-3296: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC010 2556
Tabelle 4-3297: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 2557
Tabelle 4-3298: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 2557
Tabelle 4-3299: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 2558
Tabelle 4-3300: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 2558
Tabelle 4-3301: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC007 2559
Tabelle 4-3302: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC007 2559
Tabelle 4-3303: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2560
Tabelle 4-3304: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 2560
Tabelle 4-3305: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 2561
Tabelle 4-3306: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2561
Tabelle 4-3307: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC007 2562
Tabelle 4-3308: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC007 2562
Tabelle 4-3309: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2563
Tabelle 4-3310: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der 300 mg täglich der Studie ARC007 2563
Tabelle 4-3311: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der 300 mg täglich der Studie ARC007 2564

Tabelle 4-3312: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2565

Tabelle 4-3313: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC007 2566

Tabelle 4-3314: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC007 2566

Tabelle 4-3315: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2567

Tabelle 4-3316: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 2567

Tabelle 4-3317: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 2568

Tabelle 4-3318: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2568

Tabelle 4-3319: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC007 2569

Tabelle 4-3320: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC007 2569

Tabelle 4-3321: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten Jahren (Studie ARC007) 2570

Tabelle 4-3322: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der 300 mg täglich der Studie ARC007 2570

Tabelle 4-3323: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der 300 mg täglich der Studie ARC007 2571

Tabelle 4-3324: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der 300 mg täglich aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2571

Tabelle 4-3325: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studie ARC007 2572

Tabelle 4-3326: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studie ARC007 2572

Tabelle 4-3327: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2573

Tabelle 4-3328: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 2573

Tabelle 4-3329: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 2574

Tabelle 4-3330: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2574

Tabelle 4-3331: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC007 2575
Tabelle 4-3332: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC007 2575
Tabelle 4-3333: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2576
Tabelle 4-3334: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der 300 mg täglich der Studie ARC007 2576
Tabelle 4-3335: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2577
Tabelle 4-3336: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2578
Tabelle 4-3337: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2579
Tabelle 4-3338: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 2580
Tabelle 4-3339: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 2580
Tabelle 4-3340: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2581
Tabelle 4-3341: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 2581
Tabelle 4-3342: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2582
Tabelle 4-3343: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 2582
Tabelle 4-3344: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 2583
Tabelle 4-3345: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2583
Tabelle 4-3346: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 2584

Tabelle 4-3347: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 2584

Tabelle 4-3348: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2585

Tabelle 4-3349: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 2585

Tabelle 4-3350: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 2586

Tabelle 4-3351: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003 2587

Tabelle 4-3352: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 2588

Tabelle 4-3353: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei weiblichen Patienten in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2588

Tabelle 4-3354: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei männlichen Patienten in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2589

Tabelle 4-3355: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 2590

Tabelle 4-3356: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 2590

Tabelle 4-3357: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 2591

Tabelle 4-3358: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 2591

Tabelle 4-3359: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 2592

Tabelle 4-3360: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 2592

Tabelle 4-3361: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 2592

Tabelle 4-3362: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 2593

Tabelle 4-3363: Anzahl an weiblichen Probanden Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 2594

Tabelle 4-3364: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 2594

Tabelle 4-3365: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 2595

Tabelle 4-3366: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 2595

Tabelle 4-3367: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003 2596

Tabelle 4-3368: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003 2597

Tabelle 4-3369: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 2597

Tabelle 4-3370: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2599

Tabelle 4-3371: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2600

Tabelle 4-3372: Anzahl an Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 2601

Tabelle 4-3373: Anzahl an Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 2601

Tabelle 4-3374: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 2602

Tabelle 4-3375: Anzahl an Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 2602

Tabelle 4-3376: Anzahl an Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 2603

Tabelle 4-3377: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 2603

Tabelle 4-3378: Anzahl an Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 2604

Tabelle 4-3379: Anzahl an Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 2604

Tabelle 4-3380: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 2605

Tabelle 4-3381: Anzahl an Patienten aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 2605

Tabelle 4-3382: Anzahl an Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 2606

Tabelle 4-3383: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 2606

Tabelle 4-3384: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 2607

Tabelle 4-3385: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 2607

Tabelle 4-3386: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten aus Nordamerika aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003 2608

Tabelle 4-3387: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten aus Europa aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003 2609

Tabelle 4-3388: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 2610

Tabelle 4-3389: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 2610

Tabelle 4-3390: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad (Studie ARC003) 2611

Tabelle 4-3391: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2612

Tabelle 4-3392: Anzahl an Probanden mit Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 2613

Tabelle 4-3393: Anzahl an Probanden ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 2613

Tabelle 4-3394: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 2614

Tabelle 4-3395: Anzahl an Probanden ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 2614

Tabelle 4-3396: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 2615

Tabelle 4-3397: Anzahl an Probanden mit Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 2615

Tabelle 4-3398: Anzahl an Probanden ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 2616

Tabelle 4-3399: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 2616

Tabelle 4-3400: Anzahl an Probanden mit Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 2616

Tabelle 4-3401: Anzahl an Probanden ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 2617

Tabelle 4-3402: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 2618

Tabelle 4-3403: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der Studie ARC003 ... 2618

Tabelle 4-3404: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der Studie ARC003 ... 2619

Tabelle 4-3405: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003 ... 2620

Tabelle 4-3406: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004in der Studie ARC003 ... 2620

Tabelle 4-3407: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad ... 2621

Tabelle 4-3408: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad ... 2622

Tabelle 4-3409: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat ... 2622

Tabelle 4-3410: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat ... 2623

Tabelle 4-3411: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) ... 2623

Tabelle 4-3412: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat ... 2624

Tabelle 4-3413: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) ... 2624

Tabelle 4-3414: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat ... 2625

Tabelle 4-3415: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat ... 2626

Tabelle 4-3416: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, währen der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) ... 2626

Tabelle 4-3417: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 2627

Tabelle 4-3418: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 2627

Tabelle 4-3419: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 2628

Tabelle 4-3420: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003 2628

Tabelle 4-3421: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003 2629

Tabelle 4-3422: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003 2630

Tabelle 4-3423: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003 2630

Tabelle 4-3424: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 2631

Tabelle 4-3425: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003 2631

Tabelle 4-3426: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 2632

Tabelle 4-3427: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 2633

Tabelle 4-3428: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 2633

Tabelle 4-3429: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 2634

Tabelle 4-3430: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC004 2634

Tabelle 4-3431: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC004 2635

Tabelle 4-3432: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC004 2636

Tabelle 4-3433: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004 2636

Tabelle 4-3434: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 2637

Tabelle 4-3435: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei den männlichen Patienten in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 2638

Tabelle 4-3436: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 2638

Tabelle 4-3437: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 2639

Tabelle 4-3438: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC004 2639

Tabelle 4-3439: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC004 2640

Tabelle 4-3440: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC004 2640

Tabelle 4-3441: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004 2641

Tabelle 4-3442: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 2641

Tabelle 4-3443: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 2642

Tabelle 4-3444: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 2642

Tabelle 4-3445: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 2643

Tabelle 4-3446: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004 2643

Tabelle 4-3447: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004 2644

Tabelle 4-3448: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC004 2644

Tabelle 4-3449: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004 2645

Tabelle 4-3450: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad 2645

Tabelle 4-3451: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad 2646

Tabelle 4-3452: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat 2647

Tabelle 4-3453: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat 2647

Tabelle 4-3454: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 2648

Tabelle 4-3455: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat 2648

Tabelle 4-3456: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat 2649

Tabelle 4-3457: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 2649

Tabelle 4-3458: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat 2650

Tabelle 4-3459: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat 2650

Tabelle 4-3460: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 2651

Tabelle 4-3461: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 2651

Tabelle 4-3462: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 2652

Tabelle 4-3463: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010 2653

Tabelle 4-3464: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 2653

Tabelle 4-3465: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei weiblichen Patienten in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad 2654

Tabelle 4-3466: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei männlichen Patienten in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad 2655

Tabelle 4-3467: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat 2656

Tabelle 4-3468: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat 2656

Tabelle 4-3469: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 2657

Tabelle 4-3470: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat 2657

Tabelle 4-3471: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat 2658

Tabelle 4-3472: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 2658

Tabelle 4-3473: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat 2659

Tabelle 4-3474: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat 2659

Tabelle 4-3475: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 2660

Tabelle 4-3476: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010 2660

Tabelle 4-3477: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010 2661

Tabelle 4-3478: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010 2662

Tabelle 4-3479: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010 2662

Tabelle 4-3480: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad 2663

Tabelle 4-3481: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad 2664

Tabelle 4-3482: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat 2665

Tabelle 4-3483: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat 2665

Tabelle 4-3484: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 2666

Tabelle 4-3485: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat 2666

Tabelle 4-3486: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat 2667

Tabelle 4-3487: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 2667

Tabelle 4-3488: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat 2668

Tabelle 4-3489: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat 2668

Tabelle 4-3490: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 2669

Tabelle 4-3491: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010 2669

Tabelle 4-3492: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC010 2670

Tabelle 4-3493: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010 2670

Tabelle 4-3494: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 2671

Tabelle 4-3495: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad 2672

Tabelle 4-3496: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad 2673

Tabelle 4-3497: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat 2674

Tabelle 4-3498: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat 2674

Tabelle 4-3499: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2675

Tabelle 4-3500: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat 2675

Tabelle 4-3501: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2676

Tabelle 4-3502: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat 2676

Tabelle 4-3503: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat 2677

Tabelle 4-3504: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2677

Tabelle 4-3505: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat 2678

Tabelle 4-3506: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat 2678

Tabelle 4-3507: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2679

Tabelle 4-3508: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 2679

Tabelle 4-3509: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 2680

Tabelle 4-3510: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC007 2681

Tabelle 4-3511: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 2681

Tabelle 4-3512: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei weiblichen Patienten in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad 2682

Tabelle 4-3513: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei männlichen Patienten in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad 2683

Tabelle 4-3514: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat 2684

Tabelle 4-3515: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat 2684

Tabelle 4-3516: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2685

Tabelle 4-3517: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat 2685

Tabelle 4-3518: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat 2686

Tabelle 4-3519: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2686

Tabelle 4-3520: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat 2687

Tabelle 4-3521: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat 2687

Tabelle 4-3522: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2688

Tabelle 4-3523: Anzahl an weiblichen Probanden Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat 2688

Tabelle 4-3524: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat 2689

Tabelle 4-3525: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der 300 mg täglich aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2689

Tabelle 4-3526: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007 2690

Tabelle 4-3527: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007 2690

Tabelle 4-3528: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC007 2691

Tabelle 4-3529: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC007 2691

Tabelle 4-3530: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007 2692

Tabelle 4-3531: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007 2692

Tabelle 4-3532: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten mit Asthma in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad 2693

Tabelle 4-3533: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten ohne Asthma in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad 2694

Tabelle 4-3534: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat 2695

Tabelle 4-3535: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat 2695

Tabelle 4-3536: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2696

Tabelle 4-3537: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat 2696

Tabelle 4-3538: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat 2697

Tabelle 4-3539: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2697

Tabelle 4-3540: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat 2697

Tabelle 4-3541: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat 2699

Tabelle 4-3542: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, währen der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2699

Tabelle 4-3543: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat 2700

Tabelle 4-3544: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat 2700

Tabelle 4-3545: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2701

Tabelle 4-3546: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC007 2701

Tabelle 4-3547: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC007 2702

Tabelle 4-3548: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC007 2703

Tabelle 4-3549: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC007 2703

Tabelle 4-3550: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC007 2704

Tabelle 4-3551: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC007 2704

Tabelle 4-3552: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2705

Tabelle 4-3553: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2706

Tabelle 4-3554: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 2707

Tabelle 4-3555: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 2707

Tabelle 4-3556: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2708

Tabelle 4-3557: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 2708

Tabelle 4-3558: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2709

Tabelle 4-3559: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 2709

Tabelle 4-3560: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 2710

Tabelle 4-3561: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2710

Tabelle 4-3562: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 2711

Tabelle 4-3563: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 2712

Tabelle 4-3564: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2712

Tabelle 4-3565: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 2713

Tabelle 4-3566: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 2713

Tabelle 4-3567: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei weiblichen Patienten in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2715

Tabelle 4-3568: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei männlichen Patienten in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2716

Tabelle 4-3569: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 2716

Tabelle 4-3570: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 2717

Tabelle 4-3571: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 2717

Tabelle 4-3572: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 2718

Tabelle 4-3573: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 2718

Tabelle 4-3574: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 2719

Tabelle 4-3575: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 2719

Tabelle 4-3576: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 2720

Tabelle 4-3577: Anzahl an weiblichen Probanden Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 2720

Tabelle 4-3578: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 2721

Tabelle 4-3579: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003) 2721

Tabelle 4-3580: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 2722

Tabelle 4-3581: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003 2722

Tabelle 4-3582: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2723

Tabelle 4-3583: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2724

Tabelle 4-3584: Anzahl an Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 2725

Tabelle 4-3585: Anzahl an Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 2725

Tabelle 4-3586: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 2726

Tabelle 4-3587: Anzahl an Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 2726

Tabelle 4-3588: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 2727

Tabelle 4-3589: Anzahl an Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 2727

Tabelle 4-3590: Anzahl an Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 2728

Tabelle 4-3591: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 2728

Tabelle 4-3592: Anzahl an Patienten aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 2729

Tabelle 4-3593: Anzahl an Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 2729

Tabelle 4-3594: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003) 2730

Tabelle 4-3595: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 2730

Tabelle 4-3596: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 2731

Tabelle 4-3597: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad (Studie ARC003) 2732

Tabelle 4-3598: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2732

Tabelle 4-3599: Anzahl an Probanden mit Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 2734

Tabelle 4-3600: Anzahl an Probanden ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 2734

Tabelle 4-3601: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 2735

Tabelle 4-3602: Anzahl an Probanden ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 2735

Tabelle 4-3603: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 2736

Tabelle 4-3604: Anzahl an Probanden mit Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 2736

Tabelle 4-3605: Anzahl an Probanden ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 2737

Tabelle 4-3606: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 2737

Tabelle 4-3607: Anzahl an Probanden mit Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 2737

Tabelle 4-3608: Anzahl an Probanden ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 2738

Tabelle 4-3609: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 2739

Tabelle 4-3610: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der Studie ARC003 2739

Tabelle 4-3611: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der Studie ARC003 2740

Tabelle 4-3612: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2741

Tabelle 4-3613: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad 2742

Tabelle 4-3614: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 2743

Tabelle 4-3615: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat 2743

Tabelle 4-3616: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 2744

Tabelle 4-3617: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat 2744

Tabelle 4-3618: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 2745

Tabelle 4-3619: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 2745

Tabelle 4-3620: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat 2746

Tabelle 4-3621: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, währen der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 2746

Tabelle 4-3622: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 2747

Tabelle 4-3623: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat 2747

Tabelle 4-3624: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003) 2748

Tabelle 4-3625: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003 2748

Tabelle 4-3626: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003 2749

Tabelle 4-3627: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 2750

Tabelle 4-3628: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 2751

Tabelle 4-3629: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 2751

Tabelle 4-3630: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 2752

Tabelle 4-3631: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC004 2752

Tabelle 4-3632: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC004 2753

Tabelle 4-3633: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 2754

Tabelle 4-3634: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei den männlichen Patienten in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 2755

Tabelle 4-3635: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 2755

Tabelle 4-3636: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 2756

Tabelle 4-3637: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC004 2756

Tabelle 4-3638: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC004 2757

Tabelle 4-3639: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 2758

Tabelle 4-3640: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad 2759

Tabelle 4-3641: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 2759

Tabelle 4-3642: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat 2760

Tabelle 4-3643: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004 2760

Tabelle 4-3644: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004 2761

Tabelle 4-3645: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad 2761

Tabelle 4-3646: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad 2762

Tabelle 4-3647: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat 2762

Tabelle 4-3648: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat 2763

Tabelle 4-3649: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 2764

Tabelle 4-3650: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat 2764

Tabelle 4-3651: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat 2765

Tabelle 4-3652: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 2765

Tabelle 4-3653: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat 2766

Tabelle 4-3654: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat 2766

Tabelle 4-3655: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010) 2767

Tabelle 4-3656: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 2767

Tabelle 4-3657: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 2768

Tabelle 4-3658: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010 2768

Tabelle 4-3659: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 2769

Tabelle 4-3660: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei weiblichen Patienten in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad 2769

Tabelle 4-3661: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei männlichen Patienten in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad 2770

Tabelle 4-3662: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat 2771

Tabelle 4-3663: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat 2772

Tabelle 4-3664: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 2772

Tabelle 4-3665: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat 2773

Tabelle 4-3666: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat 2773

Tabelle 4-3667: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 2774

Tabelle 4-3668: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat 2775

Tabelle 4-3669: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat 2775

Tabelle 4-3670: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010) 2776

Tabelle 4-3671: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010 2776

Tabelle 4-3672: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010 2777

Tabelle 4-3673: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010 2777

Tabelle 4-3674: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010 2778

Tabelle 4-3675: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad 2778

Tabelle 4-3676: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad 2779

Tabelle 4-3677: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat 2779

Tabelle 4-3678: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat 2780

Tabelle 4-3679: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 2780

Tabelle 4-3680: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat 2781

Tabelle 4-3681: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat 2781

Tabelle 4-3682: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, währen der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 2782

Tabelle 4-3683: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat 2782

Tabelle 4-3684: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat 2783

Tabelle 4-3685: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010) 2783

Tabelle 4-3686: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010 2784

Tabelle 4-3687: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC010 2784

Tabelle 4-3688: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010 2785

Tabelle 4-3689: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 2785

Tabelle 4-3690: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad 2786

Tabelle 4-3691: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad 2787

Tabelle 4-3692: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat 2788

Tabelle 4-3693: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat 2788

Tabelle 4-3694: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2789

Tabelle 4-3695: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat 2789

Tabelle 4-3696: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2790

Tabelle 4-3697: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat 2790

Tabelle 4-3698: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat 2791

Tabelle 4-3699: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2791

Tabelle 4-3700: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat 2792

Tabelle 4-3701: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat 2792

Tabelle 4-3702: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007) 2793

Tabelle 4-3703: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 2793

Tabelle 4-3704: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 2794

Tabelle 4-3705: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei weiblichen Patienten in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad 2795

Tabelle 4-3706: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei männlichen Patienten in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad 2796

Tabelle 4-3707: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat 2797

Tabelle 4-3708: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat 2797

Tabelle 4-3709: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2798

Tabelle 4-3710: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat 2798

Tabelle 4-3711: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2799

Tabelle 4-3712: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat 2799

Tabelle 4-3713: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat 2800

Tabelle 4-3714: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2801

Tabelle 4-3715: Anzahl an weiblichen Probanden Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat 2802

Tabelle 4-3716: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat 2802

Tabelle 4-3717: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der 300 mg täglich aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007) 2803

Tabelle 4-3718: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007 2803

Tabelle 4-3719: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007 2804

Tabelle 4-3720: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten mit Asthma in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad 2805

Tabelle 4-3721: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten ohne Asthma in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad 2806

Tabelle 4-3722: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat 2806

Tabelle 4-3723: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat 2807

Tabelle 4-3724: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2807

Tabelle 4-3725: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat 2808

Tabelle 4-3726: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2808

Tabelle 4-3727: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat 2809

Tabelle 4-3728: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat 2809

Tabelle 4-3729: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, währen der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2810

Tabelle 4-3730: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat 2810

Tabelle 4-3731: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat 2811

Tabelle 4-3732: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007) 2811

Tabelle 4-3733: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC007 2812

Tabelle 4-3734: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC007 2812

Tabelle 4-3735: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) bei weiblichen Patienten in der Studie ARC003 2814

Tabelle 4-3736: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) bei männlichen Patienten in der Studie ARC003 2816

Tabelle 4-3737: Interaktionstest zu den Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 2817

Tabelle 4-3738: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) bei weiblichen Patienten in der Studie ARC003 2817

Tabelle 4-3739: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) bei männlichen Patienten in der Studie ARC003 2818

Tabelle 4-3740: Interaktionstest zu den Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 2819

Tabelle 4-3741: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 2820

Tabelle 4-3742: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 2821

Tabelle 4-3743: Interaktionstest zu den Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 2822

Tabelle 4-3744: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 2822

Tabelle 4-3745: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 2824

Tabelle 4-3746: Interaktionstest zu den Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 2825

Tabelle 4-3747: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) bei Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 2826

Tabelle 4-3748: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) bei Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 2827

Tabelle 4-3749: Interaktionstest zu den Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zwischen Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 im Alter von 4 - 11 Jahren (Studie ARC003) 2828

Tabelle 4-3750: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) bei Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 2828

Tabelle 4-3751: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) bei Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003) 2829

Tabelle 4-3752: Interaktionstest zu den Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zwischen Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 im Alter von 12 - 17 Jahren (Studie ARC003) 2830

Tabelle 4-3753: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) bei weiblichen Patienten in der Studie ARC004 2831

Tabelle 4-3754: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) bei männlichen Patienten in der Studie ARC004 2832

Tabelle 4-3755: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) bei weiblichen Patienten in der Studie ARC004 2833

Tabelle 4-3756: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) bei männlichen Patienten in der Studie ARC004 2834

Tabelle 4-3757: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) bei weiblichen Patienten in der Studie ARC010 2835

Tabelle 4-3758: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) bei männlichen Patienten in der Studie ARC010 2836

Tabelle 4-3759: Interaktionstest zu den Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 2837

Tabelle 4-3760: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) bei weiblichen Patienten in der Studie ARC010 2837

Tabelle 4-3761: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) bei männlichen Patienten in der Studie ARC010 2838

Tabelle 4-3762: Interaktionstest zu den Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 2839

Tabelle 4-3763: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) bei weiblichen Patienten in der Studie ARC007 2840

Tabelle 4-3764: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) bei männlichen Patienten in der Studie ARC007 2841

Tabelle 4-3765: Interaktionstest zu den Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 2842

Tabelle 4-3766: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) bei weiblichen Patienten in der Studie ARC007 2842

Tabelle 4-3767: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) bei männlichen Patienten in der Studie ARC007 2843
Tabelle 4-3768: Interaktionstest zu den Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 2844
Tabelle 4-3769: Studien und Untersuchungen, die in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurden 2849
Tabelle 4-3770: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 2850
Tabelle 4-3771: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 2851
Tabelle 4-3772: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 2851
Tabelle 4-3773: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 2851
Tabelle 4-3774: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 2852
Tabelle 4-3775: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 2854
Tabelle 4-3776: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 2854
Tabelle 4-3777: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 2855
Tabelle 4-3778: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 2855
Tabelle 4-3779: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 2857
Tabelle 4-3780: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 2857
Tabelle 4-3781: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien ARC003, ARC004, ARC010 und ARC007 einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 2864
Tabelle 4-3782: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 2887
Tabelle 4-3783: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Medline 2902
Tabelle 4-3784: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Embase 2903
Tabelle 4-3785: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 2904
Tabelle 4-3786: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ClinicalTrials.gov 2906
Tabelle 4-3787: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EU Clinical Trials Register (EU-CTR) 2907
Tabelle 4-3788: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - International Clinical Trials Registry Platform Search Portal 2907

Tabelle 4-3789: Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)..... 2908
Tabelle 4-3790: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Studienregistern)..... 2910
Tabelle 4-3791 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARC003 (PALISADE)..... 2915
Tabelle 4-3792 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARC004..... 2928
Tabelle 4-3793 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARC010 (ARTEMIS).2936
Tabelle 4-3794 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARC007 (RAMSES).2945
Tabelle 4-3795 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARC003 (PALISADE)..... 2954
Tabelle 4-3796 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARC010 (ARTEMIS)..... 2971
Tabelle 4-3797 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARC007 (RAMSES)..... 2987
Tabelle 4-3798 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARC004..... 2999

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 326

Abbildung 4-2: Design der Studie ARC003 348

Abbildung 4-3: Design der Studie ARC004: Die für die Behandlung mit AR101 aufgrund ihrer Dosierungsintervalle gemäß Indikation für die Nutzenbewertung relevanten Kohorten der Studie sind in schwarz dargestellt. 360

Abbildung 4-4: Design der Studie ARC010 372

Abbildung 4-5: Design der Studie ARC007 385

Abbildung 4-6: Behandlungsschema einer Allergen-Immuntherapie mit Palforzia® (38)..... 722

Abbildung 4-7: Schema zur Vorgehensweise bei Auftreten von Symptomen in der Dosissteigerung und Erhaltungstherapie. 815

Abbildung 4-8: Flussdiagramm des Patientenflusses der Studie ARC003 (PALISADE). .. 2927

Abbildung 4-9: Flussdiagramm des Patientenflusses der Studie ARC003 (PALISADE) für die für die Nutzenbewertung relevante Population von 4 - 17 Jahren. 2928

Abbildung 4-10: Flussdiagramm des Patientenflusses der Studie ARC004 (4 - 17 Jahre).. 2935

Abbildung 4-11: Flussdiagramm des Patientenflusses der Studie ARC010 (ARTEMIS)... 2945

Abbildung 4-12: Flussdiagramm des Patientenflusses der Studie ARC007 (RAMSES). ... 2953

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIT	Allergen-Immuntherapie
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
APPEAL	Allergy to Peanuts Impacting Emotions and Life
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CHMP	Committee for Medicinal Product
CoFAR	Consortium for Food Allergy Research
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CPNA	Characterized Peanut Allergen
DBPCFC	Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EG	Europäische Gemeinschaft
FAIM	Food Allergy Independent Measure
FAQLQ	Food Allergy Quality of Life Questionnaire
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IDE	Initiale Aufdosierung (initial dosis escalation)
IgE	Immunglobulin E
IgG4	Immunglobulin G4
ITT	Intention to treat
kUA/l	Kilo-Units of Allergen-specific IgE
KI	Konfidenzintervall
LLOQ	Lower limit of quantification
ULOQ	Upper limit of quantification
LOAEL	Lowest observed adverse event level
LS	Least squares
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligram
MID	Minimal important difference

MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTD	Maximal tolerierte Dosis
MW	Mittelwert
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
OIT	Orale Immuntherapie
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PF	Parent Form
PRACTALL	Practical Allergy
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF	Subject Form
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SPT	Haut-Pricktest (skin prick test)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VITAL	Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling
W	Wochen
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Das vorliegende Nutzendossier soll das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Palforzia® zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie über die zweckmäßige Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ (Placebo) belegen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA im Rahmen der Beratungsgespräche vom 20.10.2016 und vom 27.2.2020 mangels einer alternativen Therapie als „beobachtendes Abwarten“ bestätigt (1, 2).

Die für die Fragestellung betrachtete Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung Kinder im Alter von 4 - 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie. Die Anwendung von Palforzia® kann bei Patienten, die 18 Jahre und älter sind, fortgeführt werden.

Die Diagnose einer Erdnussallergie erfordert eine nachgewiesene Sensibilisierung, etwa durch Haut-Pricktests und/oder spezifische IgE-Antikörper, welche durch eine Anamnese (oder seltener eine Nahrungsmittelprovokation) eindeutig allergischen Symptomen nach Kontakt mit Erdnuss zugeordnet werden kann (3). Eine nachgewiesene Sensibilisierung auf Erdnussallergene allein ist für eine Diagnose nicht ausreichend.

Datenquellen

Bei der Selektion aller relevanten Studien zur Gewährleistung eines vollständigen Studienpools wurde der Methodik des G-BA gefolgt.

Eine systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 20.09.2021 in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt. Die Suchstrategien wurden unter Verwendung eines Pools von verwandten Suchbegriffen in Bezug auf die Einschlusskriterien der jeweiligen Recherche für jede Datenbank angepasst. Die Suchstrategien beinhalten jeweils eine Kombination von Freitext- und Schlagwörtern.

Zur Identifikation weiterer relevanter Studien für den Studienpool dieser Nutzenbewertung wurde die Studiensuche in Studienregistern gemäß den Vorgaben des G-BA durchgeführt. Die Recherche erfolgte am 06.10.2021.

Die folgenden Studiendatenbanken wurden in die Recherche miteinbezogen:

- clinicaltrials.gov
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency
- Arzneimittel-Informationssystem AMIce (früher AMIS) / PharmNet.Bund

Die durchgeführte Studiensuche erfolgte lediglich durch interventionsspezifische Suchterme ohne weitere Einschränkungen.

Des Weiteren wurde am 06.10.2021 auf der Internetseite des G-BA eine Recherche zu RCT mit AR101 (Palforzia®) als zu bewertendes Arzneimittel durchgeführt. Es konnte kein Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V identifiziert werden.

Die über die bibliografische Literaturrecherche, die Suche in Studienregistern und die Suche auf der Internetseite des G-BA identifizierten Studien wurden zunächst anhand ihres Titels und Abstracts und im weiteren Schritt im Volltextscreening gemäß G-BA Vorgaben von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt.

Gemäß den methodischen Vorgaben des G-BA, den u. g. Ein- und Ausschlusskriterien sowie um der Anmerkung des G-BA im Beratungsgespräch Jahr 2016 (1) Folge zu leisten, wurden die folgenden vier Studien als relevant für die Nutzenbewertung im deutschen Versorgungskontext angesehen und im Dossier dargestellt:

Tabelle 4-1: Identifizierte relevante Studien für die Nutzenbewertung von AR101

Studie	**Registereintrag, Studienbericht**
ARC003 (PALISADE)	NCT02635776 EudraCT 2015-004257-41 (4)
ARC010 (ARTEMIS)	NCT03201003 EudraCT 2016-005004-26 (5)
ARC007 (RAMSES)	NCT03126227 (6)
ARC004 (Nachfolgestudie von ARC003)	NCT02993107 EudraCT 2016-004941-94 (7)

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien für die Nutzenbewertung von AR101 sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Nr.	**Kategorie**	**Einschlusskriterien**	**Ausschlusskriterien**
1	Patientenpopulation	Kinder im Alter von 4 - 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie	Andere Patientenpopulationen
2	Intervention	Intervention mit AR101, entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea L., semen* (Erdnüsse) in der Dosierung gemäß Fachinformation	Andere Interventionen

3	Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten (Placebo) *oder* *Nachfolgestudien von Phase III RCT*: Keine Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapien
4	Endpunkte	*Phase III RCT*: Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit *oder* *Nachfolgestudien von Phase III RCT*: • Daten zur Sicherheit- und Wirksamkeit • Obligatorisch für Daten zur Wirksamkeit: *DBPCFC* als etablierter Goldstandard für die Simulation einer versehentlichen Nahrungsmittelexposition	Ausschließlich andere Endpunkte
5	Studientyp	Phase III RCT *oder* Nachfolgestudien von Phase III RCT	Andere Studientypen
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	-
7	Publikationstyp	Vollpublikation	Duplikate, Konferenzartikel, Reviewartikel, Sekundärpublikation
8	Publikationssprache	Deutsch oder Englisch	Publikation in anderer Sprache
DBPCFC: double-blind placebo-controlled food challenge			

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

In der zur Bewertung des Verzerrungspotentials eingesetzten Methodik wird den Vorgaben des G-BA gefolgt. Das Verzerrungspotential wird dabei sowohl studien- als auch endpunktbezogen eingeschätzt. Das Verzerrungspotential kann als niedrig eingestuft werden, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung bzw. ein hohes Verzerrungspotential bedeutet, dass sich die Ergebnisse bei Behebung jener verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern bzw. höchstwahrscheinlich verändern würden.

Für die Nutzenbewertung von AR101 wurden patientenrelevante Endpunkt hinsichtlich der Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit untersucht. Der Einfluss der AR101-Behandlung auf die Mortalität wurde nicht als Endpunkt erhoben. Die Einnahme der Studienmedikation kann aber ohne negativen Einfluss auf die Mortalität angesehen werden, da lediglich ein Patient im Rahmen der AR101 Studienprogramms verstorben ist. Dieser Patient aus der Placebogruppe der Studie ARC007 erlitt ein nicht therapieassoziiertes Schädel-Hirn-Trauma.

I. Morbidität

1. Desensibilisierung gegen Erdnuss

- Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (2043 mg kumulativ) in der Exit-*DBPCFC* (primärer Endpunkt der Studien ARC003 und ARC010)
- Tolerieren von 300 / 600 mg Erdnussprotein (1043 mg kumulativ) in der Exit-*DBPCFC*
- *Nur in ARC004*: Tolerieren von 2000 mg Erdnussprotein (4043 mg kumulativ) in der Exit-*DBPCFC*
- Tolerieren der im Screening nicht tolerierten 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*
- Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der *DBPCFC*

2. Reduktion der Symptomschwere

- Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*, insgesamt und nach Systemorganklasse: Haut, Atemwege, Gastrointestinaltrakt und kardiovaskulär/neurologisch, gemäß PRACTALL (8)
- Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, insgesamt und nach Systemorganklasse: Haut, Atemwege, Gastrointestinaltrakt und kardiovaskulär/neurologisch, gemäß PRACTALL (8)
- Veränderung der maximalen Symptomschwere bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis im Screening zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC*

3. Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Nahrungsmittelexposition

- Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*
- Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC*

4. Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC*

- Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC*

5. Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen

- Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen

6. Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks

- Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks (unabhängig zur Studienmedikation)

7. Modulierung des Immunsystems

- Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration
- Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration
- Veränderungen des Quaddeldurchmessers im Pricktest

II. Lebensqualität

8. Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität - FAQLQ

- Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität – FAQLQ (*Food Allergy related Quality of Life Questionnaire*)

9. **Wahrgenommenes Risiko durch die eigenen Erdnussallergie - FAIM**

- Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie - FAIM (*Food Allergy Independent Measure*)

III. Sicherheit

10. Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten

- Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten, sowie nach SOC und PT)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten (Gesamtraten, sowie nach SOC und PT)
- Nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)
- Nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten (Gesamtraten)

11. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

- Hypersensitivität
- Anaphylaktische Reaktion
- Gastrointestinale Symptome
- Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen
- Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation

12. Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der Dosierung führten

- UEs, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen
- UEs, die zu einer Reduktion der Dosis führen

13. Veränderungen in der Asthmakontrolle mit Asthmakontrolltest (ACT)

- Veränderungen in der Asthmakontrolle mit Asthmakontrolltest (ACT)

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In den dargestellten Endpunkten zur Wirksamkeit von AR101 gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT „beobachtendes Abwarten“ konnten in allen jeweils zugrunde liegenden Studien statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte von beträchtlichem Ausmaß beobachtet werden. Bei Betrachtung der unerwünschten Ereignisse zeigten sich insbesondere in der frühen Studienphase vermehrt allergische Reaktionen für die mit AR101 behandelten Patienten. In der Gesamtschau ergibt sich aus den Ergebnissen für die Therapie mit AR101 ein Nutzen im Sinne einer signifikanten Verbesserung des Gesundheitszustands der betroffenen Kinder und eines bedeutsamen Zugewinns an Kontrolle und Schutz durch das Erreichen einer im Alltag relevanten und zweckmäßigen Desensibilisierung gegen Erdnüsse und einer erheblichen Reduktion der Symptomschwere allergischer Reaktionen auf Erdnuss. Dieser Nutzen überwiegt das insbesondere in der frühen Behandlungsphase erhöhte Risiko möglicher behandlungsbedingter allergischer Reaktionen, welche grundsätzlich gut behandelbar und mit überwiegender Mehrheit mild und moderat sind, und im Verlauf der Behandlung mit zunehmender Desensibilisierung in Frequenz und Intensität abnehmen.

Tabelle 4-3: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien ARC003, ARC004, ARC010 und ARC007 einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt-dimension *Endpunkt* Operationalisierung	**Behandlungseffekt AR101 vs. Placebo: Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)**	**Ausmaß des Zusatz-nutzens**
I. Morbidität		
Desensibilisierung gegen Erdnuss		Beträchtlich
Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (kumulativ 2043 mg)		
ARC003	RR = 20,778 (6,763-63,832) p<0,0001 50,27 % vs. 2,42 %	
+ARC004	Nach 28 W[a]: 74,1 % / Nach 56 W[a]: 80,6 %	
ARC010	RR= 25,083 (3,596-174,968) p<0,0001 58,33 % vs. 2,33 %	
Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein (kumulativ 1043 mg)		
ARC003	RR = 16,667 (7,041-39,449) p<0,0001 67,2 % vs. 4,03 %	
+ARC004	Nach 28 W[a]: 82,1 % / Nach 56 W[a]: 80,6 %	
ARC010	RR = 7,329 (2,862-18,774) p<0,0001 68,18 % vs. 9,3 %	
Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein (kumulativ 443 mg)		
ARC003	RR = 9,5 (5,2298-17,257) p<0,0001 76,61 % vs. 8,06 %	
+ARC004	Nach 28 W[a]: 90,2 % / Nach 56 W[a]: 83,9 %	
ARC010	RR = 4,514 (2,2743-8,9596) p<0,0001 73,48 % vs. 16,28 %	

Endpunkt-dimension *Endpunkt* Operationalisierung	**Behandlungseffekt AR101 vs. Placebo: Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)**	**Ausmaß des Zusatz-nutzens**
Tolerieren von 2000 mg Erdnussprotein		
ARC004	Nach 28 W[a]: 44,6 % / Nach 56 W[a]: 67,7 %	
Tolerieren der im Screening nicht tolerierten 100 mg Erdnussprotein		
ARC003	RR = 3,021 (2,2305-4,0911) p<0,0001 77,96 % vs. 25,81 %	
+ARC004	Nach 28 W[a]: 90,2 % / Nach 56 W[a]: 83,9 %	
ARC010	RR = 2,581 (1,6245-4,1007) p<0,0001 78,03 % vs. 30,23 %	
Veränderung der maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein (mg) zur Baseline		
ARC003	Hedges' g = 1,557 (1,332-1,782) 621,972 mg (406,923) vs. 57,985 mg (172,302)	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 554,95 mg (617,04) / Nach 56 W[a]: 930,77 mg (462,83)	
ARC010	Hedges' g = 1,468 (1,091-1,845) 634,553 mg (414,647) vs. 85,97 mg (213,312)	
Reduktion der Symptomschwere		Beträchtlich
Maximale Symptomschwere in allen Dosen der Exit-*DBPCFC*		
ARC003	≥ Mild: RR = 0,639 (0,588-0,695), p<0,0001, 62,37 % vs. 97,58 % ≥ Moderat: RR = 0,438 (0,36-0,53), p<0,0001, 30,38 % vs. 69,35 % ≥ Schwer: RR = 0,487 (0,248-0,96), p = 0,0445, 5,11 % vs. 10,48 %	
ARC010	≥ Mild: RR = 0,6439 (0,5672-0,731), p<0,0001, 64,39 % vs. 100 % ≥ Moderat: RR = 0,362 (0,25-0,54), p<0,0001, 22,73 % vs. 62,79 % ≥ Schwer: RR = 0,279 (0,099-0,79), p = 0,0179, 4,55 % vs. 16,28 %	
Maximale Symptomschwere bis 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*		
ARC003	≥ Mild: RR = 0,3486 (0,295-0,412), p<0,0001, 30,65 % vs. 87,9 % ≥ Moderat: RR = 0,361 (0,27-0,48), p<0,0001, 17,74 % vs. 49,19 % ≥ Schwer: RR = 0,867 (0,315-2,38), p = 0,7837, 3,49 % vs. 4,03 %	
ARC010	≥ Mild: RR = 0,386 (0,2972-0,5007, p<0,0001, 34,09 % vs. 88,37 % ≥ Moderat: RR = 0,223 (0,12-0,413), p<0,0001, 9,85 % vs. 44,19 % ≥ Schwer: RR = 0,326 (0,085-1,247), p = 0,1029, 3,03 % vs. 9,3 %	
Veränderung der maximalen Symptomschwere in der ersten nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings zur selben Dosis in der Exit-*DBPCFC* (in Schweregraden 1 bis 3)		
ARC003	Hedges' g = -1,5 (-1,738 - -1,262), p<0,0001 -1,7568 (0,6651) vs. -0,6379 (0,9269)	
ARC010	Hedges' g = -1,07 (-1,51- -0,64), p<0,0001 -1,5243 (0,6545) vs. -0,7586 (0,9124)	
Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition		Beträchtlich
Symptomfreiheit in allen Dosen der *DBPCFC*		
ARC003	RR = 15,5556 (5,0479-47,9357) p<0,0001	

Endpunkt-dimension *Endpunkt* Operationalisierung	**Behandlungseffekt** **AR101 vs. Placebo:** **Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)**	**Ausmaß des Zusatz-nutzens**
	37,63 % vs. 2,42 %	
+ ARC004[b]	Nach 28 W[a]: 45,5 % / Nach 56 W[a]: 58,1 %	
ARC010	RR = 34,737 (2,19-551,034) p<0,0001 39,39 % vs. 0 %	
Symptomfreiheit bis 100 mg Erdnussprotein in der *DBPCFC*		
ARC003	RR = 5,7333 (3,5504-9,2585) p<0,0001 69,35 % vs. 12,1 %	
ARC010	RR = 4,8321 (2,2788-10,2463) p<0,0001 67,42 % vs. 13,95 %	
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC[c]		Beträchtlich
ARC003	Screening: RR = 0,718 (0,59-0,87), p = 0,0018, 41,13 % vs. 57,26 % Exit: RR = 0,151 (0,101-0,224), p<0,0001, 7,53 % vs. 50 %	
ARC004	Exit: Nach 28 W[a]: 21,4 % / Nach 56 W[a]: 3,2 %	
ARC010	Screening: RR = 0,945 (0,50-1,78), p = 0,8603, 21,97 % vs. 23,26 % Exit: RR = 0,1396 (0,038-0,516), p = 0,0023, 2,27 % vs. 16,28 %	
Inzidenz allergischer Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss		Nicht quantifizierbar
Anteil Patienten mit mindestens 1 allergischen Reaktion nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen		
ARC003	Gesamt: RR = 0,821 (0,45-1,51), p = 0,5275, 8,60 % vs. 10,48 % Erhaltungsphase: RR = 0,6 (0,22-1,66), p = 0,319, 2,96 % vs. 4,84%	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 6,3 % / Nach 56 W[a]: 19,4 %	
ARC010	Gesamt: RR = 0,65 (0,32-1,34), p = 0,2502, 13,64 % vs. 20,93 % Erhaltungsphase: RR = 0,41 (0,12-1,45), p = 0,226, 3,79 % vs. 9,3%	
ARC007	RR = 0,2493 (0,114-0,543), p = 0,0002, 2,67 % vs. 10,71 %	
Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks		Kein Zusatznutzen
ARC003, ARC004, ARC007, ARC010	In allen herangezogenen Studien erlitt lediglich eine Patientin im Placebo-Arm der Studie ARC003 einen anaphylaktischen Schock. Es wurde kein weiteres UE als Schock erfasst.	
Modulierung des Immunsystems		Beträchtlich
Veränderung der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L		
ARC003	Ende DS: Hedges' g = 0,718 (0,498-0,937), p<0,0001, Gesamt: Hedges' g = -0,062 (-0,289-0,165), p = 0,5936	
+ ARC004	Baseline ARC003: 146,21 (223,798) kAU/L Nach 28 W[a]: 93,5 (153,8) kAU/L / Nach 56 W[a]: 73,08 (127,3) kAU/L	
ARC010	Ende DS: Hedges' g = 0,555 (0,164-0,946), p = 0,0058 Gesamt: Hedges' g = 0,062 (-0,3182-0,4427), p = 0,7508	
ARC007	Ende DS: Hedges' g = 0,872 (0,666-1,079) p<0,0001	

Endpunkt-dimension *Endpunkt* Operationalisierung	**Behandlungseffekt** **AR101 vs. Placebo:** **Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)**	**Ausmaß des Zusatz-nutzens**
Veränderung der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L		
ARC003	Ende DS: Hedges' g = 1,801 (1,549-2,053), p<0,0001 Gesamt: Hedges' g = 2,049 (1,774-2,325), p<0,0001	
+ ARC004	Ende ARC003: 1,173 (2,093) mgA/L Nach 28 W[a]: 1,119 (0,56) mgA/L / Nach 56 W[a]: 1,22 (0,59) mgA/L	
ARC010	Ende DS: Hedges' g = -0,692 (-1,09- -0,293), p=0,0007 Gesamt: Hedges' g = -1,428 (-1,855- -1,001), p<0,0001	
ARC007	Ende DS: Hedges' g = 2,415 (2,146-2,684), p<0,0001	
Veränderung des Quaddeldurchmessers im Pricktest in mm		
ARC003	Ende DS: Hedges' g = -0,542 (-0,76- -0,325), p<0,0001 Gesamt: Hedges' g = -0,66 (-0,88- -0,439), p<0,0001	
+ ARC004	Ende ARC003: 11,953 (4,884) mm Nach 28 W[a]: 7,274 (3,347) mm / Nach 56 W[a]: 6,962 (3,137) mm	
ARC010	Ende DS: Hedges' g = n. b. Gesamt: Hedges' g = -0,756 (-1,135- -0,378), p=0,0001	
ARC007	Ende DS: Hedges' g = -0,739 (-0,967- -0,512), p<0,0001	
II. Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität (mittels FAQLQ)		Nicht quantifizierbar
FAQLQ Total Score, Subjects Form 8 - 12 Jahre		
ARC003	Hedges' g = -0,171 (0,509-0,166), p = 0,3233 Anzahl Responder: 46,67 % vs. 50 %, p = 0,6977	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 56,7 % / Nach 56 W[a]: 25 %	
ARC010	Hedges' g = -1,072 (-1,774- -0,369), p = 0,0037 Anzahl Responder: 48,48 % vs. 14,29 %, p = 0,0274	
ARC007	Hedges' g = 0,3519 (0,0315-0,672), p = 0,033 Anzahl Responder: 51,61 % vs. 48,75 %, p = 0,6789	
FAQLQ Total Score, Subjects Form 13 - 17 Jahre		
ARC003	Hedges' g = -0,132 (0,608-0,344), p = 0,5931 Anzahl Responder: 36,92 % vs. 39,13 %, p = 0,8509	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 52,9 % / Nach 56 W[a]: 66,7 %	
ARC010	Hedges' g = -0,444 (-1,2115-0,3231), p = 0,2788 Anzahl Responder: 60 % vs. 27,27 %, p = 0,0704	
ARC007	Hedges' g = 0,327 (-0,101-0,754), p = 0,139 Anzahl Responder: 43,33 % vs. 54,55 %, p = 0,3001	
FAQLQ Total Score, Parents Form 4 - 12 Jahre		
ARC003	Hedges' g = 0,050 (0,207-0,307), p = 0,7064 Anzahl Responder: 32,47 % vs. 28,92 %, p = 0,5589	

Endpunkt-dimension *Endpunkt* Operationalisierung	**Behandlungseffekt AR101 vs. Placebo: Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)**	**Ausmaß des Zusatz-nutzens**
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 11,1 % / Nach 56 W[a]: 0 %	
ARC010	Hedges' g = -0,222 (-0,68-0,2356), p = 0,3473 Anzahl Responder: 35,56 % vs. 30,77 %, p = 0,6511	
ARC007	Hedges' g = 0,067 (-0,296-0,162), p = 0,567 Anzahl Responder: 32,64 % vs. 33,05 %, p = 0,9407	
FAQLQ Total Score, Parents Form 13 - 17 Jahre		
ARC003	Hedges' g = -0,407 (0,908-0,094), p = 0,1167 Anzahl Responder: 31,67 % vs. 14,29 %, p = 0,1233	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 37,5 % / Nach 56 W[a]: 83,3 %	
ARC010	Hedges' g = -0,517 (-1,297-0,263), p = 0,215 Anzahl Responder: 34,78 % vs. 45,45 %, p = 0,7094	
ARC007	Hedges' g = 0,2448 (-0,20-0,69), p = 0,288 Anzahl Responder: 32,14 % vs. 30 %, p = 1	
Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie (mittels FAIM)		Nicht quantifizierbar
FAIM Total Score, Subjects Form 8 - 12 Jahre		
ARC003	Hedges' g = -0,242 (0,576-0,091), p = 0,1578 Anzahl Responder: 50,46 % vs. 41,18 %, p = 0,2732	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 45,2 % / Nach 56 W[a]: 55,6 %	
ARC010	Hedges' g = -0,6277 (-1,335-0,08), p = 0,0941 Anzahl Responder: 57,69 % vs. 28,57 %, p = 0,0786	
ARC007	Hedges' g = 0,0243 (-0,295-0,344), p = 0,8825 Anzahl Responder: 44,79 % vs. 41,94 %, p = 0,7238	
FAIM Total Score, Subjects Form 13 - 17 Jahre		
ARC003	Hedges' g = -0,2681 (0,72-0,184), p = 0,2511 Anzahl Responder: 51,43 % vs. 34,62 %, p = 0,1424	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 72,7 % / Nach 56 W[a]: 60 %	
ARC010	Hedges' g = -1,04 (-1,961- -0,118), p = 0,0368 Anzahl Responder: 60 % vs. 12,5 %, p = 0,0228	
ARC007	Hedges' g = -0,057 (-0,496-0,383), p = 0,8029 Anzahl Responder: 42,37 % vs. 43,33 %, p = 0,931	
FAIM Total Score, Parents Form 4 - 12 Jahre		
ARC003	Hedges' g = -0,232 (0,494-0,029), p = 0,0832 Anzahl Responder: 42,86 % vs. 39,74 %, p = 0,6358	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 54,5 % / Nach 56 W[a]: 75 %	
ARC010	Hedges' g = -0,2937 (-0,849-0,262), p = 0,3095 Anzahl Responder: 43,86 % vs. 36,84 %, p = 0,5916	
ARC007	Hedges' g = -0,296 (-0,54- -0,052), p = 0,0181	

Endpunkt-dimension *Endpunkt* Operationalisierung	**Behandlungseffekt** **AR101 vs. Placebo:** **Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)**	**Ausmaß des Zusatz-nutzens**
	Anzahl Responder: 45,03 % vs. 29,52 %, p = 0,0104	
FAIM Total Score, Parents Form 13 - 17 Jahre		
ARC003	Hedges' g = -0,403 (0,881 - 0,076), p =0,1039 Anzahl Responder: 43,94 % vs. 30,43 %, p = 0,2558	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 64,7 % / Nach 56 W[a]: 80 %	
ARC010	Hedges' g = -0,578 (-1,46-0,304), p = 0,2277 Anzahl Responder: 38,98 % vs. 11,11 %, p = 0,1362	
ARC007	Hedges' g = -0,057 (-0,496-0,383), p = 0,8029 Anzahl Responder: 42,37 % vs. 43,33 %, p = 0,931	
III. Sicherheit		
UEs, SUEs und UEs, die zum Therapieabbruch führen		Gesamt: Geringerer Nutzen
Unerwünschte Ereignisse (UEs)		
ARC003	Gesamt: RR = 1,0367 (0,995-1,081), p = 0,0327, 98,7% vs. 95,2% Erhaltungsphase: RR = 0,957 (0,85-1,08), p = 0,48, 72,6% vs.75,8%	Kein größerer Schaden
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 82,66 % / Nach 56 W[a]: 87,1 %	
ARC010	Gesamt: RR = 1,008 (0,958-1,061), p = 0,571, 98,48 % vs. 97,67 % Erhaltungsphase: RR = 0,967 (0,79-1,19), p = 0,77, 72 % vs. 74,4 %	
ARC007	Gesamt: RR = 1,047 (1,009-1,087), p =0,0034, 99,1 % vs. 94,6 %	
Nicht erkrankungsbezogene UEs[d]		
ARC003	Gesamt: RR = 0,9797 (0,924-1,039), p = 0,519, 90,86 % vs. 92,74 % Erhaltungsphase: RR = 0,872 (0,77-0,99), p = 0,055, 64% vs. 73,4%	Kein größerer Schaden
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 74,3 % / Nach 56 W[a]: 77,4 %	
ARC010	Gesamt: RR = 0,915 (0,8493-0,9862), p = 0,12, 89,4% vs. 97,7% Erhaltungsphase: RR = 0,914 (0,73-1,14), p = 0,45, 65,9% vs.72,1%	
ARC007	Gesamt: RR =0,9499 (0,833-0,914), p = 0,1886, 83,6 % vs. 88,1 %	
Schwere UEs (CTCAE ≥ 3)		
ARC003	Gesamt: RR = 5,333 (0,715-39,806), p = 0,085, 4,3 % vs. 0,81 % Erhaltungsphase: RR = 5,697 (0,33-97,99), p = 0,21, 2,15 % vs. 0 %	Kein größerer Schaden
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 9,68 % / Nach 56 W[a]: 0 %	
ARC010	Gesamt: RR = 0,9925 (0,041-23,925), p = 1,00, 0,8 % vs. 0 % Erhaltungsphase: RR = n. b., p = n. b., 0 % vs. 0 %	
ARC007	Gesamt: RR = 2,991(0,677-13,212), p = 0,1574, 3,6 % vs. 1,2 %	
Nicht erkrankungsbezogene schwere UEs (CTCAE ≥ 3)[d]		
ARC003	Gesamt: RR = 2,667 (0,337-21,11), p = 0,462, 2,15 % vs. 0,8 % Erhaltungsphase: RR = 3,01 (0,16-55,63), p = 0,576, 1,08 % vs. 0 %	Kein größerer Schaden
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 0,9 % / Nach 56 W[a]: 0 %	

Endpunkt-dimension *Endpunkt* Operationalisierung	**Behandlungseffekt** **AR101 vs. Placebo:** **Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)**	**Ausmaß des Zusatz-nutzens**
ARC010	Gesamt: RR = n. b., p = n. b., 0 % vs. 0 % Erhaltungsphase: RR = n. b., p = n. b., 0 % vs. 0 %	
ARC007	Gesamt: RR = 0,748 (0,126-4,432), p = 1,00, 0,89 % vs. 1,19 %	
Schwerwiegende UEs (SUEs)		Kein größerer Schaden
ARC003	Gesamt: RR = 2,667 (0,337-21,11), p = 0,462, 2,15 % vs. 0,8 % Erhaltungsphase: RR = 1,333 (0,15-11,8), p = 1,0, 1,08 % vs. 0,8 %	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 3,23 % / Nach 56 W[a]: 0 %	
ARC010	Gesamt: RR = 0,163 (0,015-1,1752), p = 0,1498, 0,8 % vs. 4,7 % Erhaltungsphase: RR = n. b., p = n. b., 0 % vs. 0 %	
ARC007	Gesamt: RR = 0,4985 (0,071-3,508), p = 0,6034, 0,59 % vs. 1,19 %	
Nicht erkrankungsbezogene schwerwiegende UEs (SUEs)[d]		Kein größerer Schaden
ARC003	Gesamt: RR = 1,337 (0,148-12,076), p = 1,00, 1,08 % vs. 0,8 % Erhaltungsphase: RR = 1 (0,105-9,526), p= 1,00, 0,81 % vs. 0,81 %	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 0,9 % / Nach 56 W[a]: 0 %	
ARC010	Gesamt: RR = 0,163 (0,015-1,175), p = 0,1498, 0,8 % vs. 4,7 % Erhaltungsphase: RR = n. b., p = n. b., 0 % vs. 0 %	
ARC007	Gesamt: RR = 0,4985 (0,071-3,508), p = 0,6034, 0,59 % vs. 1,19 %	
UEs, die zum Therapieabbruch führen		Geringerer Nutzen
ARC003	Gesamt: RR = 7,167 (1,76-29,15), p = 0,0008, 11,56 % vs. 1,51 % Erhaltungsphase: RR = 3,02 (0,17-55,63), p = 0,576, 1,1% vs. 0%	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 2,8 % / Nach 56 W[a]: 3,2 %	
ARC010	Gesamt: RR = 3,91 (0,523-29,197), p = 0,191, 9,1 % vs. 2,3 % Erhaltungsphase: RR = n. b., p = n. b., 0 % vs. 0 %	
ARC007	Gesamt: RR = 4,088 (1,646-10,153), p = 0,0007, 12,17 % vs. 2,98 %	
Nicht erkrankungsbezogene UEs, die zum Therapieabbruch führen[d]		Kein größerer Schaden
ARC003	Gesamt: RR = 7,037 (0,415-119,24), p = 0,073, 2,69 % vs. 0 % Erhaltungsphase: RR = 0,0054 (0,041-24,523), p = 1, 0,27 % vs. 0 %	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 0,9 % / Nach 56 W[a]: 0 %	
ARC010	Gesamt: RR = 0,977 (0,1044-9,1510), p = 1,00, 2,27 % vs. 2,33 % Erhaltungsphase: RR = n. b., p = n. b., 0 % vs. 0 %	
ARC007	Gesamt: RR = 2,7418 (0,615-12,23), p = 0,2362, 3,26 % vs. 1,19 %	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		Geringerer Nutzen
Hypersensitivität (= allergische Reaktionen)		
ARC003	Gesamt: RR = 1,26 (1,114-1,425), p <0,0001, 87,4 % vs. 69,4 % Erhaltungsphase: RR = 1,17 (0,92-1,5), p = 0,191, 45,4% vs. 38,7 %	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 48,6 % / Nach 56 W[a]: 54,8 %	

Endpunkt-dimension *Endpunkt* Operationalisierung	**Behandlungseffekt AR101 vs. Placebo: Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)**	**Ausmaß des Zusatz-nutzens**
ARC010	Gesamt: RR = 1,214 (1,024-1,441), p = 0,0083, 93,2 % vs. 76,7 % Erhaltungsphase: RR = 1,95 (1,14-3,35), p = 0,005, 50 % vs. 25,6 %	
ARC007	Gesamt: RR = 1,223 (1,1139-1,3417), p <0,0001, 91,7 % vs. 75 %	
Anaphylaktische Reaktionen (= systemische allergische Reaktionen)		Geringerer Nutzen
ARC003	Gesamt: RR = 4,4167 (1,63- 11,96), p = 0,001, 14,3 % vs. 3,2 % Erhaltungsphase: RR = 4,5 (1,086-18,65), p = 0,02, 7,3 % vs. 1,6 % Anaphylaxie[e]: 1 Ereignis AR101vs. 0 Ereignisse in Placebo	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 6,4 % / Nach 56 W[a]: 16,1 % Anaphylaxie[e]: 2 Ereignisse Kohorte 1, 0 Ereignisse Kohorte 3A	
ARC010	Gesamt: RR = 5,2121 (0,71-38,16), p = 0,0752, 12,1 % vs. 2,3 % Erhaltungsphase: RR = 2,61 (0,34-20,25), p = 0,456, 6,1% vs. 2,3 % Anaphylaxie[e]: 0 Ereignisse AR101 vs. 0 Ereignisse Placebo	
ARC007	Gesamt: RR = 1,994 (0,984-4,04), p = 0,748, 10,7 % vs. 5,4 % Anaphylaxie[e]: 4 Ereignisse AR101 vs. 0 Ereignisse Placebo	
UE mit gastrointestinalen Symptomen		Geringerer Nutzen
ARC003	Gesamt: RR = 1,237 (1,09-1,4), p<0,0001, 85,8 % vs. 69,4 % Erhaltungsphase: RR = 1,24 (0,95-1,62), p = 0,1, 43% vs. 34,7 %%	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 44,0 % / Nach 56 W[a]: 58,1 %	
ARC010	Gesamt: RR = 1,204 (1,01-1,43), p = 0,0105, 92,4 % vs. 76,7 % Erhaltungsphase: RR = 1,63 (1,0-2,65), p = 0,029, 49,2% vs. 30,2 %	
ARC007	Gesamt: RR = 1,537 (1,34-1,763), p <0,0001, 87,8 % vs. 57,1 %	
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen		Nicht quantifizierbar
ARC003	Gesamt: RR = 0,642 (0,4643-0,8867), p = 0,0086, 20,7 % vs. 32,3 % Erhaltungsphase: RR = 0,44 (0,27-0,72), p = 0,001, 8,6% vs. 19,4 %	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 13,8 % / Nach 56 W[a]: 22,6 %	
ARC010	Gesamt: RR = 0,652 (0,316-1,342), p = 0,2502, 13,6 % vs. 20,9 % Erhaltungsphase: RR = 0,407 (0,11-1,45), p = 0,226, 3,8% vs. 9,3%	
ARC007	Gesamt: RR = 0,4181 (0,257-0,681), p=0,0003, 7,72 % vs. 18,45 %	
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation nach UE		Geringerer Nutzen
ARC003	Gesamt: RR = 2,167 (1,06-4,434), p = 0,026, 14 % vs. 6,5 % Erhaltungsphase: RR = 2 (0,708-5,652), p = 0,178, 6,5 % vs. 3,2 %	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 6,4 % / Nach 56 W[a]: 12,9 %	
ARC010	Gesamt: RR = 2,932 (0,382-2,483), p = 0,454, 6,8 % vs. 2,3 % Erhaltungsphase: RR = 2,977 (0,164-54,201), p = 0,573, 3% vs. 0 %	
ARC007	Gesamt: RR = 2,0495 (1,013-4,146), p = 0,0386, 10,98 % vs. 5,36 %	

Endpunkt-dimension *Endpunkt* Operationalisierung	**Behandlungseffekt** **AR101 vs. Placebo:** **Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)**	**Ausmaß des Zusatz-nutzens**
UEs, die zu einer Abweichung der planmäßigen Dosierung führen		Kein größerer Schaden
Unterbrechung der Dosierung aufgrund eines UE		
ARC003	Gesamt: RR = 1,469 (1,095-1,969), p = 0,006, 34,8 % vs. 29,8 % Erhaltungsphase: RR = 1,18 (0,77-1,81), p = 0,438, 21 % vs. 17,7 %	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 28,4 % / Nach 56 W[a]: 25,8 %	
ARC010	Gesamt: RR = 1,201 (0,78-1,851), p = 0,114, 44,7 % vs. 37,2 % Erhaltungsphase: RR = 1,95 (0,81-4,72), p = 0,389, 22,7% vs.11,6%	
ARC007	Gesamt: RR = 1,463 (1,107-1,933), p = 0,0051, 40,1 % vs. 27,4 %	
Reduktion der Dosierung aufgrund eines UE		
ARC003	Gesamt: RR = 2,80 (1,50-5,223), p = 0,0004, 22,6 % vs. 8,1 % Erhaltungsphase: RR = 2,33 (0,71-7,69), p = 0,147, 5,6 % vs. 2,4 %	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 1,8 % / Nach 56 W[a]: 6,5 %	
ARC010	Gesamt: RR = 7,492 (1,043-53,85), p = 0,0124, 17,4 % vs. 2,3 % Erhaltungsphase: RR = 4,962 (0,289-85,132), p = 0,1962, 5,3 % vs. 0 %	
ARC007	Gesamt: RR = 3,933 (2,016-7,673), p<0,0001, 21,1 % vs. 5,4 %	
Veränderung im Asthmakontrolltest (ACT)		Kein größerer Schaden
ARC003	4 - 11 Jahre: Hedges' g = -0,0804 (-0,4825-0,3218), p = 0,6985 12 - 17 Jahre: Hedges' g = -0,1208 (-0,6687-0,4272), p = 0,6715	
+ ARC004	4 - 11 Jahre Baseline ARC003: 23,213 (1,926) Nach 28 W[a]: 24,105 (2,132) / Nach 56 W[a]: 24 (1,414) 12 - 17 Jahre Baseline ARC003: 23,555 (2,929) Nach 28 W[a]: 24,957 (1,988) / Nach 56 W[a]: 23,4 (4,159)	
ARC010	4 - 11 Jahre: Hedges' g = -0,3836 (-1,2059-0,4386), p = 0,3763 12 - 17 Jahre: Hedges' g = -0,1517 (-1,1962-0,8929, p = 0,7926	
ARC007	4 - 11 Jahre: Hedges' g = -0,1281 (-0,531-0,2749), p = 0,5385 12 - 17 Jahre: Hedges' g = 0,4413 (-0,1013-0,9838), p = 0,1186	

[a] Die Studie ARC004 ist eine einarmige Folgestudie von ARC003. Die Kohorte 1 wurde für 28 Wochen und die Kohorte 3A für 56 Wochen weiter mit AR101 behandelt.

[b] In der Studie ARC004 wurde die *DBPCFC* um eine weitere Dosis von 2000 mg Erdnussprotein bzw. Placebo erweitert (kumulativ 4043 mg). Die Ergebnisse sind daher nur bedingt mit der Studie ARC003 und ARC010 vergleichbar, in welchen die *DBPCFC* mit einer finalen Dosis von 1000 mg Erdnussprotein (kumulativ 2043 mg) beendet wurde.

[c] Es wurde nur die Erdnuss-Provokationstestung in die Erhebung mit einbezogen.

[d] Bei der Analyse unerwünschter Ereignisse wurden nicht erkrankungsbezogene, d. h. nicht allergischer unerwünschte Ereignisse in separater Form analysiert und im Dossier dargestellt. Damit wird den Vorgaben des G-BA gefolgt, der im Beratungsgespräch 2020 die Notwendigkeit und für diese Behandlung besondere Bedeutung der Darstellung unerwünschter Ereignisse, bei denen erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse nicht miteinbezogen sind, herausstellte (2).

[e] Schwere anaphylaktische Reaktionen nach Grad 3 nach Muraro et al. 2014 sind definiert als Anaphylaxie (9, 10). Die übrigen Schweregrade entsprechen Grad 1 = mild und Grad 2 = moderat.

Endpunkt-dimension *Endpunkt* Operationalisierung	**Behandlungseffekt AR101 vs. Placebo: Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)**	**Ausmaß des Zusatz-nutzens**
DBPCFC: doppelblinde placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation, DS: Dosissteigerungsphase, FAIM: Food Allergy Independent Measure, FAQLQ: Food Allergy Quality of Life Questionnaire, n. b.: nicht berechenbar, RR: relatives Risiko, SD: Standardabweichung, W: Wochen		

Morbidität

Desensibilisierung gegen Erdnuss

Ein zentrales Ziel der kontinuierlichen Behandlung mit AR101 ist es, einen Zustand der klinisch relevanten Desensibilisierung gegen Erdnuss zu erreichen und aufrechtzuerhalten. Zu Beginn der Behandlung lag die durchschnittliche maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Studie ARC003 bei 14,8 mg und in der Studie ARC010 bei 34,0 mg. Das entspricht weit weniger als einer halben Erdnuss mit etwa 100 - 125 mg Erdnussprotein. Nach einem Jahr Behandlung mit AR101 in der größtenteils nordamerikanischen Studie ARC003 tolerierten 50,27 % der Kinder 1000 mg Erdnussprotein – in der Placebo-Gruppe waren dies knapp 3 % (RR 20,778 [KI 6,763-63,832] p<0,0001). In der europäischen Studie ARC010 lag der Anteil bei 58,33 % (RR= 25,083 (3,596-174,968) p<0,0001). Diese 1000 mg Erdnussprotein entsprechen einer versehentlichen Exposition mit etwa 3 - 4 Erdnüssen im Alltag, kumulativ bereits bis zu 9 Erdnüssen, und damit einer bedeutsamen Anhebung des Desensibilisierungsniveaus mit einem hohen Sicherheitspuffer zu den Mengen Erdnussprotein, die typischerweise bei versehentlichen Expositionen relevant sind. Diese klinisch relevante Toleranzschwelle wurde vom PEI und vom CHMP in wissenschaftlichen Gutachten zum Wirksamkeitsendpunkt (eingeholt vor Beginn der Studie ARC003) als angemessen erachtet (11, 12). Darüber hinaus weist die Literatur darauf hin, dass bereits das Erreichen einer Toleranzschwelle von 100 mg Erdnussprotein das alltägliche Risiko einer allergischen Reaktion für Erdnussallergiker auf klinisch sinnvolle Weise statistisch nahezu komplett reduziert (13-16). In allen über diesen bedeutsamen Schwellen getesteten Dosen Erdnussprotein von 300 mg, 600 mg und 1000 mg wurde das relative Risiko für das erfolgreiche Tolerieren dieser jeweiligen Dosis in der AR101-Gruppe im Vergleich zum Kontrollarm signifikant und erheblich erhöht.

Darüber hinaus verdeutlichen die Ergebnisse der Folgestudie ARC004 die kontinuierlich zunehmende Desensibilisierung über eine einjährige Behandlung hinaus. Es konnte gezeigt werden, dass eine bis zu 2-jährige Behandlung mit AR101 die jeweilige Toleranzschwelle der Betroffenen noch weiter erhöhen kann: Bis zu 66 % der Probanden tolerierten zum Ende der Studie 2000 mg Erdnussprotein, was einer versehentlichen Exposition von etwa 8 - 9 Erdnüssen im Alltag gleichkommt. Kumulativ gesehen nahmen diese Probanden allerdings bereits über 4000 mg Erdnussprotein in ihrer Provokationstestung zu sich.

Die Behandlung mit AR101 führt zu einer bedeutsamen und zweckmäßigen Anhebung des Desensibilisierungsniveaus der Patienten gegenüber Erdnuss-Allergenen. Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Desensibilisierung gegen Erdnuss damit ein beträchtlicher Zusatznutzen durch die Behandlung mit AR101 für betroffene Kinder mit Erdnussallergie.

Reduktion der Symptomschwere

Kinder mit Erdnussallergie leiden unter potenziell schweren allergischen Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss. Diese versehentlichen Expositionen geschehen auch in Deutschland trotz strikter Erdnussvermeidung der Betroffenen. Der Patientennutzen basiert gemäß SGB V § 35b u.a. auf einer Verbesserung des Gesundheitszustands. Daher ist die Reduktion der Symptomschwere ein zentrales Therapieziel, um die Krankheitslast der Betroffenen zu lindern und ihnen gleichzeitig auch die Angst vor schwereren Reaktionen zu nehmen.

Unabhängig von der Symptom-auslösenden Dosis Erdnussprotein haben mit AR101 behandelte Kinder ein signifikant niedrigeres Risiko für einen höheren Symptomschweregrad als die Kinder der Kontrollgruppe. Das relative Risiko für einen moderaten oder schwereren Symptomschweregrad nach versehentlichem Kontakt mit Erdnussallergenen wurde statistisch signifikant um 56 % (ARC003: KI 0,36-0,53, p <0,0001) bzw. 64 % (ARC010: KI 0,24-0,53, p <0,0001) reduziert. Diese Ergebnisse werden durch die Daten der einzelnen Symptomorganklassen gestützt: In der AR101-Gruppe war der maximale Symptomschweregrad bei allen Patienten in jeder erhobenen Organklasse (respiratorische Symptome, gastrointestinale Symptome, kardiovaskuläre / neurologische Symptome, allergische Reaktionen der Haut) im Vergleich zur Placebo-Gruppe bedeutsam reduziert (s. Tabelle 4-90, Tabelle 4-130). Bei weiterer Behandlung mit AR101 lässt sich zudem eine kontinuierliche Verbesserung des Effekts erkennen: In der ARC003-Nachfolgestudie ARC004 wurde der Anteil Probanden mit höheren Symptomschweregraden weiter deutlich reduziert – und das, obwohl der zugrunde liegende verblindete Provokationstest hier im Vergleich mit einer zusätzlichen finalen Dosis von 2000 mg Erdnussprotein durchgeführt wurde. Dieses zeigte sich ebenfalls sowohl für die gesamte Provokationstestung als auch unter Betrachtung aller Dosen bis 100 mg (Tabelle 4-108, Tabelle 4-148).

Neben der dosisunabhängigen, generellen Reduktion der Symptomschwere konnte im Studienprogramm von AR101 auch eine dosisabhängige Reduktion der Symptomschwere demonstriert werden. Zu Beginn der Studie mussten alle Probanden gemäß Einschlusskriterien dosislimitierende, d. h. nicht mehr als toleriert eingestufte allergische Symptome nach Kontakt mit einer definierten Dosis Erdnussprotein entwickeln. Diese individuell unterschiedliche Dosis wurde zu Studienende im Rahmen der Exit-*DBPCFC* nochmals getestet. Zum Ende der Studien ARC003 und ARC010 zeigten fast keine der mit AR101 behandelten Probanden bei dieser erneuten Testung Symptome: 95 % der behandelten Probanden in ARC003 bzw. 72 % der behandelten Probanden in ARC010. In der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Anteil bei 33 % in ARC003 bzw. 32,6 % in ARC010 (ARC003: Hedges‘ g -1,5,[KI -1,738- -1,262], p<0,0001; ARC010: -1,07,[KI -1,51 - -0,64], p<0,0001).

Eine Behandlung mit AR101 führt demnach zu einer beträchtlichen Reduktion der Symptomschwere allergischer Reaktion nach Kontakt mit Erdnussallergenen – unabhängig von der Menge an Erdnussprotein. Die Therapie bedeutet daher eine signifikante Verbesserung des Gesundheitszustands unter Erdnussallergie leidender Kinder und Jugendliche. Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Reduktion der Symptomschwere damit ein beträchtlicher Zusatznutzen von AR101 für betroffene Kinder mit Erdnussallergie.

Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition

Derzeit existiert keine kausale Therapie für Patienten mit Erdnussallergie: Versehentliche Expositionen mit Erdnuss-Allergenen mit potenziell schweren allergischen Reaktionen treten im Alltag trotz Erdnussvermeidung auf. Daher ist es für Erdnussallergiker von zentraler Bedeutung, nach Kontakt mit Erdnuss-Allergenen bei einer derartigen Situation symptomfrei zu bleiben. Auf diese Weise wird nicht nur die Krankheitslast reduziert, sondern auch die Angst vor lebensbedrohlichen Reaktionen kann gelindert werden.

Nach etwa einem Jahr Behandlung in der Studie ARC003 bzw. nach 9 Monaten Behandlung in der Studie ARC010 war das relative Risiko, d. h. die Wahrscheinlichkeit auf Symptomfreiheit bei einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss um das 15,56-fache (KI: 5,0479-47,9357, p<0,0001) bzw. 34,737-fache (KI: 2,19-551,034, p<0,0001) erhöht. Das entspricht einer patientenrelevanten und deutlichen Verbesserung des Gesundheitszustands der betroffenen Kinder. Zu Studienbeginn mussten alle Probanden bei diesem Test bei spätestens der 100 mg bzw. der 300 mg Dosis Erdnussprotein dosislimitierende (= als nicht toleriert erachtete) Symptome entwickeln. Nach Ende der Studie zeigten 37,63 % der mit AR101 behandelten Kinder in ARC003 und 39,39 % in ARC010 bei nun 1000 mg Erdnussprotein keine Symptome mehr. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil bei 2,42 % bzw. 0 %.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe gewährt eine Behandlung mit AR101 eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit, einen versehentlichen Kontakt mit Erdnuss-Allergenen symptomfrei zu überstehen. Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition ein beträchtlicher Zusatznutzen von AR101.

Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks

Im Jahr 2016 und 2020 bestimmte der G-BA explizit das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks als patientenrelevant (1). Daher sollte die Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks separat dargestellt werden. In allen herangezogenen Studien erlitt lediglich eine Patientin im Placebo-Arm der Studie ARC003 einen anaphylaktischen Schock. Es wurde kein weiteres UE als Schock erfasst. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt auf einen höheren oder geringeren Nutzen für AR1010.

Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC

Der derzeitige Versorgungsstandard für Erdnussallergiker besteht aus strikter Erdnussvermeidung sowie das Mitführen eines Adrenalin-Autoinjektors zur Behandlung von

allergischen Reaktionen, welche nach versehentlicher Exposition mit Erdnussallergenen im Alltag auftreten. Adrenalin wird insbesondere bei schwereren allergischen Symptomen eingesetzt und führt häufig zu einer Hospitalisierung (17). Neben der Krankheitslast durch potenziell schwere und lebensbedrohliche allergische Reaktionen per se, stellt die notwendige Verwendung von Adrenalin allerdings oft eine zusätzliche Belastung für die betroffenen Kinder und deren Eltern bzw. Aufsichtspersonen und Lehrern dar (18). Sogar das Mitführen des Adrenalin-Autoinjektors allein kann für betroffene Kinder eine Bürde sein. Eine Reduktion an notwendiger Verabreichung von Adrenalin als Notfallmedikation entspricht demnach einem patientenrelevanten Therapieziel.

Über alle relevanten Studien hinweg konnte der Anteil an Probanden, die bei einer Simulation einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss mit Adrenalin behandelt werden müssen, in der AR101-Gruppe deutlich reduziert werden. Das relative Risiko, bei einer derartigen Situation mit Adrenalin als Notfallmedikation behandelt werden zu müssen, wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe in den RCT ARC003 und ARC010 um etwa 85 % reduziert (ARC003: RR 0,1505, [KI 0,1012-0,2240], <0,0001; ARC010: RR 0,1396, [KI 0,0377-0,5164], p=0,0023). Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC* ein beträchtlicher Zusatznutzen von AR101.

Inzidenz allergischer Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss

In allen zur Bewertung des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien hielten die Probanden eine strikte erdnussvermeidende Diät. Der Endpunkt Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss bildet demnach den Alltag eines Patienten mit Erdnussallergie ab, in welchem versehentliche Expositionen mit Erdnuss-Allergenen trotz strikter Erdnuss-Karenz auftreten und zu potenziell lebensbedrohlichen allergischen Reaktionen führen können. Durch zunehmende Desensibilisierung im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie wird eine derartige versehentliche Exposition nicht mehr als solche wahrgenommen, da sich keine Symptome manifestieren.

Da der desensibilisierende Effekt der Behandlung mit AR101 im Verlauf der Therapie weiter zunimmt, war zu erwarten, dass sich der Anteil an Probanden mit mindestens einer allergischen Reaktion nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen von der frühen Phase der Dosissteigerung bis zur späten Erhaltungsphase weiter reduziert. Diese Entwicklung lässt sich in den verblindeten und kontrollierten Studien durch eine numerische Überlegenheit der mit AR101-behandelten Probanden nachweisen. Bei Betrachtung der gesamten Studiendauer von einem Jahr in der Studie ARC003 lag der entsprechende Anteil Probanden in der Placebo-Gruppe bei 10,48 % und in der AR101-Gruppe bei 8,6 %, d. h. um etwa 20 % niedriger. Bei alleiniger Betrachtung der Erhaltungsphase liegt der Anteil in der Placebo-Gruppe bei 4,84 % und in der AR101-Gruppe bei 2,96 %, d. h. etwa 40 % niedriger (RR = 0,6, [KI 0,22-1,66], p = 0,319). Die Ergebnisse der Studie ARC010 unterstützen diesen Behandlungseffekt von AR101. Bei Betrachtung der gesamten Studiendauer von etwa 9 Monaten lag der Anteil an Probanden mit mindestens einer allergischen Reaktion nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss in der Placebo-Gruppe bei 20,93 % und in der AR101-Gruppe bei 13,64 %, d. h. etwa um 35 % reduziert. Bei alleiniger Betrachtung der 3-

monatigen Erhaltungsphase lag der entsprechende Anteil in der Placebo-Gruppe bei 9,3 % und in der AR101-Gruppe bei 3,79 %, d. h. etwa um 60 % reduziert (RR = 0,41, [KI 0,12-1,45), p = 0,226). Demnach ist insbesondere in der Erhaltungstherapie als späte Studienphase der desensibilisierende Effekt von AR101 bereits durch eine numerische Überlegenheit deutlich erkennbar.

Da bei einer Allergen-Immuntherapie ein besonderer Fokus auf der Erhaltungstherapie liegt, ergibt sich für den Endpunkt Inzidenz allergischer Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss ein Zusatznutzen für betroffene Kinder durch die Behandlung mit AR101 im Vergleich zu „beobachtendem Abwarten“. Dieser Zusatznutzen ist allerdings nicht quantifizierbar, da die Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Modulierung des Immunsystems

AR101 ist das erste zugelassene Arzneimittel, dass eine Erdnussallergie im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie kausal behandelt. Die Therapie zielt auf eine Reduktion der Sensibilisierung durch eine Modulierung des Immunsystems ab, um die Häufigkeit und Symptomschwere allergischer Reaktionen zu reduzieren und die Betroffenen vor diesen zu schützen. Das Niveau der (De-)Sensibilisierung bzw. das Ansprechen auf die Therapie wird mittels Konzentration an Erdnuss-spezifischen IgE- oder IgG4-Antikörpern oder einem Hautpricktest erfasst.

In allen zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien konnte die für eine wirksame Allergen-Immuntherapie typische Entwicklung der jeweiligen Parameter beobachtet werden.

Die Erdnuss-spezifische IgE-Konzentration stieg bei Probanden der AR101-Gruppe zunächst bis zum Ende der Dosissteigerung an und fiel dann aufgrund der kontinuierlich zunehmenden Desensibilisierung durch die Behandlung mit AR101 wieder ab. Die IgG4-Konzentration stieg über alle Phasen hinweg von 0,6 - 1,6 mgA/mL auf etwa 5 - 11 mgA/L zu Studienende an. In der Placebo-Gruppe konnte keine Änderung beobachtet werden. Diese Zunahme der IgG4-Werte im Laufe der Behandlungsphasen zusammen mit der langfristigen Abnahme der IgE-Konzentration im AR101-Arm zeigen auf, dass eine erfolgreiche Desensibilisierung gegen Erdnuss durch die Behandlung mit AR101 stattfand (19-24). In der Placebo-Gruppe waren diese Entwicklungen nicht beobachtbar. Darüber hinaus demonstrierten alle immunologischen Parameter bei einer weiterführenden Behandlung mit AR101 bis zu 24 Monaten in der Studie ARC004 die fortschreitende bzw. mindestens erhaltende Desensibilisierung des Patienten. Während etwa die Konzentration an Erdnuss-spezifischen IgE Antikörpern in der AR101-Gruppe nach dem ersten Jahr in Studie ARC003 ungefähr wieder auf dem Niveau der Ausgangswerte lag (etwa 190 kAU/L), fielen diese bei weiterer Behandlung in Studie ARC004 unter 100 kAU/L.

Eine bedeutsame Desensibilisierung konnte ebenfalls durch den Pricktest nachgewiesen werden. Dieser stellt eine epikutane Provokationstestung der Haut dar und erlaubt eine Einschätzung des Ausmaßes der allergischen Reaktion des Probanden über den Quaddeldurchmesser. Dieser lag in allen zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101

herangezogenen Studien zu Beginn bei etwa 10 - 12 mm. Während die Werte der Placebo-Gruppe sich bis zum Ende der Studie nur marginal veränderten, wurde der Quaddeldurchmesser der Probanden in der AR101-Gruppe zu Studienende statistisch signifikant auf etwa 7 mm reduziert (ARC003: 7,4 mm, Hedges‘ g = -0,66 [KI -0,88- -0,439], p<0,0001, ARC010: 6,86 mm, Hedges‘ g = -0,756, [KI -1,135- -0,378], p<0,0001). Ein Großteil der Literatur deutet darauf hin, dass ein Patient mit einem Quaddeldurchmesser im Pricktest von ≥ 8 mm mit einer 95%igen Wahrscheinlichkeit in einer Nahrungsmittelprovokation auf Erdnuss positiv reagieren würde (25, 26). Zum Ende der Studien lagen demnach viele Probanden unter diesem relevanten Schwellenwert. Die Modulation des Immunsystems manifestiert sich hier durch eine geringer ausgeprägte allergische Reaktion der Haut bei Kontakt mit Erdnuss-Allergenen.

Die erfolgreiche und bedeutsame Desensibilisierung der Probanden durch die Behandlung mit AR101 konnte in allen herangezogenen Studien durch eine Modulierung des Immunsystems in allen immunologischen Parametern sowie bei einer epikutanen Provokationstestung demonstriert werden. Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Modulierung des Immunsystems demnach ein beträchtlicher Zusatznutzen von AR101 für die betroffenen Kinder.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Last der strikten Erdnussvermeidung und die ständige Angst vor systemischen Reaktionen beeinträchtigen die Lebensqualität von Erdnussallergikern und Angehörigen erheblich (27). Erdnussallergiker müssen zudem ständig auf schwere Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnüssen vorbereitet sein, wodurch ein Großteil der Patienten mit Erdnussallergie und deren Familien regelmäßig unter Ängsten leidet (18, 28-34). Ein wesentliches Ziel einer Immuntherapie ist daher die Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit Erdnussallergie. Gleichzeitig ist es allerdings von Bedeutung, dass sich die Lebensqualität im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie nicht verschlechtert: Die Betroffenen werden mit einem Medikament behandelt, gegen welches sie allergisch sind. Dieses etablierte Vorgehen in einer Allergen-Immuntherapie führt dazu, dass insbesondere zu Beginn der Therapie erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse in Form von allergischen Reaktionen auftreten können, die zwar in Frequenz und Intensität im Laufe der Behandlung abnehmen, allerdings einen negativen Effekt auf die Lebensqualität haben können.

Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in klinischen Studien zur Erdnussallergie ist allerdings mit einigen Schwierigkeiten verbunden. Die Erdnussallergie (sowie andere Nahrungsmittelallergien) ist insofern einzigartig, dass es sich um eine weitgehend asymptomatische Erkrankung handelt, die nur bei Allergen-Exposition des Patienten verheerende und lebensbedrohliche Folgen haben kann. Die Lebensqualität der Betroffenen wird hier nicht durch tägliche Symptome bestimmt, die eine direkte Wahrnehmung von Veränderungen des Gesundheitszustands durch die Patienten ermöglichen würden, sondern vielmehr durch die Wahrnehmung des Patienten in Bezug auf das für ihn oder sie empfundene bestehende Risiko des Auftretens einer Anaphylaxie nach Allergenkontakt.

Aus diesem Grund sind bei Studien während der verblindeten Phase keine signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität der Patienten durch die Behandlung zu erwarten, da die Patienten hinsichtlich ihres Desensibilisierungsniveaus und damit ihres Anaphylaxierisikos verblindet sind. Ein signifikant positiver Effekt auf die Lebensqualität ist demnach erst zu erwarten, wenn die Betroffenen etwa durch einen Provokationstest oder durch Entblindung eine für sie empfundene Desensibilisierung erleben. Dies lässt sich durch den Vergleich verblindeter und offener klinischer Studien zu oralen Immuntherapien in der Literatur belegen, in welcher sich das Muster einer bedeutenden Verbesserung der Lebensqualität in verblindeten Studien erst nach Entblindung beobachten ließ (35, 36). Im Gegensatz dazu wurden in einer kürzlich durchgeführten offenen kontrollierten OIT Studie signifikante Verbesserungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bereits zum Start der Erhaltungsphase, d. h. in einem früheren Stadium der Behandlung gemessen – mit anhaltenden Verbesserungen im Rahmen der weiteren Erhaltungstherapie (37). Eine offenes Studiendesign entspricht hier eher der klinischen Realität. Aus den genannten Gründen ist davon auszugehen, dass es im Rahmen einer verblindeten OIT Studie zu Erdnussallergie aufgrund des Maskierungseffekts zu geringeren berichteten positiven Effekten hinsichtlich der Lebensqualität kommen kann, als in einem realen Behandlungskontext zu erwarten wäre.

In den zum Nachweis des Zusatznutzens relevanten Studien wurde die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität sowie das wahrgenommene Risiko durch die eigene Nahrungsmittelallergie zu Studienbeginn und Studienende erhoben. Da beide Instrumente zu Studienende nur kurz nach der *DBPCFC* und Entblindung erhoben wurden, wurde aus den oben genannten Gründen erwartet, dass es zu geringeren berichteten positiven Effekten kommen würde. Durch die *DBPCFC* wird dem Probanden der Therapieerfolg zwar deutlich vermittelt, allerdings benötigen die Patienten nach ihrer Entblindung Zeit, um sich an ihren neuen desensibilisierten Zustand anzupassen und ein entsprechendes Bewusstsein zu entwickeln. Erst dieser Schritt würde zu einem bewussten Anstieg der Lebensqualität führen.

Nach Abschluss der doppelt-verblindeten Phase nach etwa einem Jahr für ARC003, etwa 9 Monaten für ARC010 bzw. 6 Monaten für ARC007 war die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl aus Sicht der betroffenen Kinder (Subjects Form) als auch aus Sicht ihrer Eltern (Parents Form) durch die Behandlung mit AR101 grundsätzlich nicht negativ beeinträchtigt. Darüber hinaus ergaben sich für einige Altersgruppen signifikante Verbesserungen bzw. numerische Überlegenheiten im FAQLQ und FAIM als Anzeichen einer klinisch relevanten langfristigen Verbesserung der Lebensqualität und des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Lebensqualität (s. Tabelle 4-3).

FAQLQ

- Probanden 13 - 17 Jahre der Studie ARC003 (Parents Form): Klinisch relevante Verbesserung 31,67 % AR101-Gruppe, 14,29 % Placebo-Gruppe, p = 0,1233
- FAQLQ, Probanden 8 - 12 Jahre der Studie ARC010 (Subjects Form): Klinisch relevante Verbesserung 48,48 % AR101-Gruppe, 14,29 % Placebo-Gruppe, p = 0,0274
- FAQLQ, Probanden 13 - 17 Jahre der Studie ARC010 (Subjects Form): Klinisch relevante Verbesserung 60 % AR101-Gruppe, 27,27 % Placebo-Gruppe, p = 0,0704

FAIM

- FAIM, Probanden 8 - 12 Jahre der Studie ARC010 (Subjects Form): Klinisch relevante Verbesserung 57,69 % AR101-Gruppe, 28,57 % Placebo-Gruppe, p = 0,0786
- FAIM, Probanden 13 - 17 Jahre der Studie ARC010 (Subjects Form): Klinisch relevante Verbesserung 60 % AR101-Gruppe, 12,5 % Placebo-Gruppe, p = 0,0228
- FAIM, Probanden 13 - 17 Jahre der Studie ARC010 (Parents Form): Klinisch relevante Verbesserung 38,89 % AR101-Gruppe, 11,1 % Placebo-Gruppe, p = 0,1362
- FAIM, Probanden 4 - 12 Jahre der Studie ARC007 (Parents Form): Klinisch relevante Verbesserung 45,03 % AR101-Gruppe, 29,52 % Placebo-Gruppe, p = 0,0104

Dieser Trend spiegelt sich in der offenen ARC004 Studie als Verlängerung der Studie ARC003 wider, in welcher die Probanden je nach Kohorte für 1,5 bzw. 2 Jahre behandelt wurden. Hier zeigte sich ein deutlich erhöhter Anteil an Probanden mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zum Ende der Studie ARC003 nach etwa einem Jahr. Aufgrund des unkontrollierten Designs dieser Folgestudie, lässt sich auf Basis der Daten methodisch allerdings kein Zusatznutzen ableiten.

FAQLQ

- 13 - 17 Jahre (Subjects Form), Anteil AR101-behandelter Probanden mit klinisch relevanter Verbesserung nach 1 Jahr 36,9 %, nach 2 Jahren 66,7 %
- 13 - 17 Jahre (Parents Form), Anteil AR101-behandelter Probanden mit klinisch relevanter Verbesserung nach 1 Jahr 31,67 %, nach 2 Jahren 83,3 %

FAIM

- 13 - 17 Jahre (Subjects Form), Anteil AR101-behandelter Probanden mit klinisch relevanter Verbesserung nach 1 Jahr 51,43 %, nach 2 Jahren 60 %
- 13 - 17 Jahre (Parents Form), Anteil AR101-behandelter Probanden mit klinisch relevanter Verbesserung nach 1 Jahr 43,94 %, nach 2 Jahren 80 %

In der Gesamtschau belegen die Ergebnisse zur Lebensqualität einen Zusatznutzen für Kinder mit Erdnussallergie durch die Behandlung mit AR101 im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine Erdnussallergie ist eine meist lebenslange Erkrankung, wodurch langfristige Daten eine besondere Bedeutung erhalten. Zur Beobachtung einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität benötigen die Patienten Zeit, um sich an ihren neuen desensibilisierten Gesundheitszustand anzupassen und ein entsprechendes Bewusstsein zu entwickeln. In der Gesamtschau belegen die Ergebnisse zur Lebensqualität somit einen Zusatznutzen für AR101 zur Behandlung von Kindern mit Erdnussallergie, dieser ist allerdings auf Basis der Lebensqualität per se nicht quantifizierbar, da die Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die Darstellung von unerwünschten Ereignissen ist Bestandteil aller Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V. Bei einer Allergen-Immuntherapie ist es dabei von entscheidender Bedeutung, zwischen erkrankungsbezogenen und nicht-erkrankungsbezogenen unerwünschten Ereignissen zu unterscheiden. Dem Patienten wird das relevante Allergen verabreicht, gegen welches er allergisch ist. Dieses Vorgehen in einer Allergen-Immuntherapie ist etabliert und wird standardmäßig praktiziert. Die behandelten Patienten sind sich der Situation zu Therapiebeginn bewusst und bereit, eventuelle behandlungsbedingte allergische Reaktionen zu tolerieren, um von einen Gesamtnutzen zu profitieren. Dieser Nutzen im Sinne eines bedeutenden Zugewinns an Kontrolle und Schutz im Alltag überwiegt das natürliche erhöhte Risiko vorhersehbarer behandlungsbedingter allergischer Reaktionen, die in Frequenz und Intensität im Laufe der Behandlung abnehmen. Es ist hierbei entscheidend, zwischen den im Alltag unvorhergesehenen und psychisch enorm belastenden Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergen und den behandlungsbedingten, vorhersehbaren und damit gut beherrschbaren Reaktionen zu differenzieren. Darüber hinaus ist die Erdnussallergie für die meisten Betroffenen eine lebenslange Erkrankung. Es ist daher zwingend notwendig, auf die besondere Bedeutung der anhaltenden Erhaltungsphase hinzuweisen, nachdem die Probanden die 6 - monatige Dosissteigerungsphase erfolgreich abgeschlossen haben.

In der Dosissteigerungsphase war in allen Studien ARC003, ARC010 und ARC007 der Anteil an Probanden mit mindestens einem UE ungeachtet des Schweregrads in der AR101-Gruppe leicht erhöht (ARC003: 98,7 % AR101 vs. 95,2% Placebo, p = 0,0327; ARC010: 98,48 % AR101 vs. 97,67 % Placebo, p = 0,571; ARC007: 99,1 % AR101 vs. 94,6 % Placebo, p = 0,0034). Die überwiegende Mehrheit dieser unerwünschten Ereignisse war mild und moderat. Zudem nahm der entsprechende Anteil Probanden in der AR101-Gruppe in der Erhaltungsphase ab und war zwischen beiden Gruppen vergleichbar (ARC003: 72,6 % AR101 vs. 75,8 % Placebo, p = 0,48; ARC010: 72 % AR101 vs. 74,4 % Placebo, p = 0,77). Bei Betrachtung der nicht-erkrankungsbezogenen unerwünschten Ereignisse, d. h. nach Ausschluss aller allergischen Reaktionen als Manifestationen der Grunderkrankung zeigte sich kein Behandlungsunterschied zwischen einer Behandlung mit AR101 oder Placebo.

Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten selten auf und konnten gut behandelt werden. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten eines Behandlungsarms, allerdings lag der Anteil für die AR101-Gruppe insbesondere in der Dosissteigerungsphase numerisch etwas höher. In der europäischen Studie ARC010 traten in der Erhaltungsphase keine derartigen schweren oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Darüber hinaus traten keine lebensbedrohlichen oder tödlichen unerwünschten Ereignisse auf (CTCAE Grad 4 oder 5).

Einige Probanden brachen die Studie aufgrund von UEs ab. Die überwiegende Mehrheit der UEs, die zum Studienabbruch führten, trat in der Dosissteigerungsphase auf. Hier lag der

Anteil an Probanden mit einem derartigen Ereignis in der AR101-Gruppe signifikant höher als in der Placebo-Gruppe. Für die gesamte Studiendauer ergibt sich damit ein Behandlungseffekt zuungunsten von AR101 (ARC003: RR = 7,167 [KI 1,76-29,15], p = 0,0008, 11,56 % AR101 vs. 1,51 % Placebo; RR = 3,91 [KI 0,523-29,197], p = 0,191, 9,1 % AR101 vs. 2,3 % Placebo; ARC007: RR = 4,088 [KI 1,646-10,153], p = 0,0007, AR101 12,17 % vs. 2,98 % Placebo). Bei alleiniger Betrachtung der Erhaltungsphase zeigt sich kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (ARC003: 1,1 % AR101 vs. 0 % Placebo, ARC010: 0 % in beiden Armen). Im Verlauf der erfolgreichen Desensibilisierung durch AR101 ist das Erreichen der Erhaltungsphase ein zentraler Meilenstein.

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden vor dem Hintergrund der Natur einer Allergen-Immuntherapie Hypersensitivitäts-Reaktionen (=allergische Reaktionen) sowie anaphylaktische Reaktion (=systemische allergische Reaktionen) definiert und erfasst. Im Vergleich der Behandlungsarme war der Anteil Probanden mit mindestens einem als Hypersensitivität eingestuften unerwünschten Ereignis im AR101-Arm wie aufgrund der Art der Behandlung erwartet erhöht. Das relative Risiko lag in der Studie ARC003 bei 1,26 ([KI 1,114-1,425], p <0,0001, 87,4 % AR101 vs. 69,4 % Placebo) und in der Studie ARC010 bei 1,21 ([KI 1,024-1,441], p = 0,0083, 93,2 % AR101 vs. 76,7 % Placebo). Bei Betrachtung aller vier herangezogenen Studien lag der Anteil an allergischen Reaktionen mit Schweregrad mild oder moderat (CTCAE $\leq$ 2) bei über 99 %. Ein vergleichbares Bild zeigte sich bei Betrachtung der anaphylaktischen Reaktionen. Im Vergleich der Behandlungsarme war der Anteil Probanden mit mindestens einem als anaphylaktische Reaktion eingestuften unerwünschten Ereignis erhöht. Das relative Risiko lag in der Studie ARC003 bei 4,42 ([KI 1,63-11,96), p = 0,001, 14,5 % AR101 vs. 3,2 % Placebo) und in der Studie ARC010 bei 5,21 ([KI 0,71-38,16], p = 0,0752, 12,1 % AR101 vs. 2,3 % Placebo). Auch hier waren die meisten Reaktionen mild oder moderat, eine schwere systemische allergische Reaktion (=Anaphylaxie) trat nur selten auf. In der gesamten Studie ARC003 trat im AR101-Studienarm mit insgesamt 372 Probanden im Verlauf eines Behandlungsjahres insgesamt bei einem Probanden eine Anaphylaxie auf, in der Studie ARC007 waren es vier Anaphylaxien bei 4 von 337 Probanden. In der offenen ARC003-Folgestudie ARC004 traten in der etwa 6 Monate behandelten Kohorte 1 insgesamt zwei Ereignisse auf, wobei keines als schwerwiegend erachtet wurde. In der europäischen Studie ARC010 trat bei keinem mit AR101-behandelten Patienten eine Anaphylaxie auf.

Bezüglich unerwünschter Ereignisse mit gastrointestinalen Symptomen war der Anteil Probanden mit mindestens einem derartigen Ereignis in der AR101-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht. In den Studien ARC003, ARC010 und ARC007 lag der Anteil an Probanden mit einem derartigen Ereignis in der AR101-Gruppe bei 85,75 %, 92,4 % bzw. 87,8 %, im Placebo Arm bei 69,35 %, 76,7 % bzw. 57,1 %. Bei Betrachtung der Erhaltungsphase als späte Studienphase reduzierte sich der entsprechende Anteil auf 43,01 % bzw. 49,2 % in der AR101-Gruppe und 34,68 % bzw. 30,2 % in der Placebo-Gruppe in den Studien ARC003 und ARC010. In der Studie ARC007 wurde nur die Dosissteigerungsphase untersucht. Unerwünschte Ereignisse mit schweren gastrointestinalen Symptomen traten selten auf. In den Studie ARC003, ARC010 und ARC007 lag der Anteil an schweren

Ereignissen bei 0,1 - 0,2 %, die überwiegende Mehrheit aller Ereignisse wurde als mild (etwa 93 - 97 %) und moderat (etwa 3 - 7 %) eingestuft. In der ARC003-Folgestudie ARC004 trat kein schweres unerwünschtes Ereignis mit gastrointestinalen Symptomen auf.

Als weiteres UE von besonderem Interesse wurden während des Behandlungszeitraums alle Expositionen gegenüber Nahrungsmittelallergenen, gegen welche der individuelle Patient allergisch war, sowie eine gegebenenfalls erforderliche Behandlung, erfasst. Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen lag der Anteil Probanden mit mindestens einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen im Placebo-Arm in allen Studien höher als im AR101-Arm. Etwa 8 % - 21 % der mit AR101-behandelten Patienten hatten eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der gesamten Behandlungsdauer, im Placebo-Arm waren es 19 % - 33 %. Diese Anteile sanken in der Erhaltungsphase (nur Studien ARC003 + ARC010) auf knapp 4 % - 9 % in der AR101-Gruppe und 9 % - 20 % in der Placebo-Gruppe ab. Für die Studie ARC003 und ARC007 ergaben sich statistisch signifikante Behandlungsunterschiede, für die Studie ARC010 lag eine numerische Überlegenheit vor.

Zur weiteren Definierung des Sicherheitsprofils wurden allergische Episoden, die eine Behandlung mit Adrenalin als Notfallmedikation erforderten, ebenfalls als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse erhoben. Die überwiegende Mehrheit aller aufgetretenen allergischen Reaktionen in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien war mild und moderat, nur wenige wurden als schwer eingestuft. Gemäß Leitlinien wird mitunter auch bei nicht schweren allergischen Reaktionen die Verwendung von Adrenalin empfohlen, da sich eine schwerere Reaktion aus einer milden Reaktion heraus entwickeln kann (17). In den herangezogenen Studien war der Anteil an Probanden mit mindestens einem derartigen Ereignis in der AR101-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe leicht erhöht. In der einjährigen Studie ARC003 lag das relative Risiko statistisch signifikant bei 2,167 ([KI 1,06-4,434], p = 0,026, 14 % AR101 vs. 6,5 % Placebo). Bei alleiniger Betrachtung der Erhaltungsphase ergab sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied mehr (RR = 2 [KI 0,708-5,652], p = 0,178, 6,5 % AR101 vs. 3,2 % Placebo). In der europäischen Studie ARC010 lag zudem selbst bei Betrachtung der gesamten Studienphase nur eine numerische Überlegenheit vor (RR = 2,932 [KI 0,382-2,483], p = 0,454, 6,8 % AR101 vs. 2,3 % Placebo).

Bezüglich der gesamten Studienphase ergibt sich bei alleiniger Betrachtung der UEs und UEs von besonderem Interesse auf Basis der insbesondere in der frühen Behandlungsphase häufiger auftretenden erkrankungsbezogenen allergischen Reaktionen in der Gesamtschau ein geringerer Nutzen für die Behandlung mit AR101.

Vor dem Hintergrund der besonderen Natur einer Allergen-Immuntherapie, der Bedeutung der Erhaltungsphase der Behandlung mit AR101 sowie der Differenzierung zwischen den im Alltag unvorhergesehenen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen und den behandlungsbedingten, vorhersehbaren und damit gut beherrschbaren Reaktionen, ist es allerdings zwingend erforderlich, diese Ergebnisse im Gesamtbild zu betrachten.

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der planmäßigen Dosierung führen

Bei Auftreten von unerwünschten Ereignissen konnte nach Ermessen des Prüfarztes vom standardisierten Dosierungsprotokoll abgewichen werden, z. B. durch eine Unterbrechung oder Reduktion der Dosierung des Studienprodukts. Auf diese Weise wird es allen Probanden ermöglicht, die Erhaltungstherapie zu erreichen. Insbesondere zu Beginn sieht das Behandlungsschema von AR101 hohe prozentuale Dosissteigerungen vor: In den ersten 6 Behandlungswochen in der Dosissteigerungsphase erhöht sich die täglich einzunehmende Dosis planmäßig alle 2 Wochen um bis zu 100 % (38) (z. B. von 40 mg auf 80 mg AR101 von Dosisstufe 5 auf Dosisstufe 6). Das spiegelt sich in den Ergebnissen wider. In der Gesamtschau der mit AR101 behandelten Patienten ergab sich, dass in der späten Studienphase, d. h. der Erhaltungstherapie, deutlich weniger Abweichungen der Dosierung notwendig waren als bei Betrachtung der gesamten Studiendauer. Alle Patienten werden zu Beginn der Behandlung geschult und sind bereit, überschaubare Nebenwirkungen zu tolerieren, um einen Gesamtnutzen zu erzielen, auch wenn dies eine individuelle Abweichung der standardmäßigen Dosierung erfordert.

Der kontinuierliche desensibilisierende Effekt durch die Therapie mit AR101 sowie die Möglichkeit, das standardisierte Dosierungsprotokoll individuell anzupassen, falls nach Ermessen des Arztes erforderlich, ermöglichen eine geeignete und zweckmäßige Behandlung für alle betroffenen Kinder mit Erdnussallergie. Ein quantifizierbarer Zusatznutzen lässt sich auf Basis der Ergebnisse nicht ableiten.

Veränderung der Asthmakontrolle

Bei Patienten mit Erdnussallergie liegt häufig Asthma als Komorbidität vor. Generell wurden Erdnussallergiker mit schwerem Asthma (Grad 5 oder 6 der 2007 National Heart, Lung, and Blood Institute Kriterien, NHLBI) oder leichtem bis mittelschwerem, aber unkontrolliertem Asthma (NHLBI Kriterien Grad 1 - 4), in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien nicht zugelassen. Dies führt dazu, dass alle Patienten bei Studieneintritt entweder kein oder kontrolliertes Asthma hatten.

Im Studienverlauf zeigten sich zwischen den Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Asthmakontrolle, es konnte in den vorgelegten Studien kein Effekt der Therapie mit AR101 auf die Asthmakontrolle festgestellt werden.

Ergebnisse der Subgruppenanalyse

In der Betrachtung der unter 4.3.1.3.2 beschriebenen Subgruppenanalysen lässt sich keine distinkte Subgruppe mit einem konsistent besseren oder benachteiligten Wirksamkeits- und / oder Sicherheitsprofil erkennen. Die Ergebnisse erlauben demnach keine evidenzgestützte Aussage über einen signifikanten und relevanten Behandlungsunterschied. Alle Patientengruppen sprechen auf eine Behandlung mit AR101 an und es existiert auf Basis der durchgeführten Analysen keine abgrenzbare Patientengruppe, die nicht von einer Behandlung mit AR101 gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ profitiert.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Markteintritt von AR101 stellt einen Paradigmenwechsel in der derzeit alternativlosen und unzureichenden „Behandlung" von Erdnussallergie dar. Das gegenwärtige Management in Deutschland ist auf eine strikte Erdnussvermeidung und symptomatische Behandlung limitiert – dennoch treten weiterhin potenziell lebensbedrohliche allergische Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss auf. Der G-BA bestimmte mangels Verfügbarkeit einer alternativen Therapie die zVT als „beobachtendes Abwarten".

In der Gesamtschau der patientenrelevanten Endpunkte zu Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit ergibt sich für AR101 ein Nutzen im Sinne einer signifikanten Verbesserung des Gesundheitszustands der betroffenen Kinder und Jugendliche und eines bedeutsamen Zugewinns an Kontrolle und Schutz durch das Erreichen einer im Alltag relevanten und zweckmäßigen Desensibilisierung gegen Erdnüsse und einer erheblichen Reduktion der Symptomschwere allergischer Reaktionen auf Erdnuss. Dieser Nutzen überwiegt das insbesondere in der frühen Behandlungsphase erhöhte Risiko möglicher behandlungsbedingter allergischer Reaktionen, welche grundsätzlich vor allem aufgrund ihrer schnellen Symptomausprägung innerhalb von 2 Stunden nach Exposition gut behandelbar und mit überwiegender Mehrheit mild und moderat sind, und im Verlauf der Behandlung mit zunehmender Desensibilisierung in Frequenz und Intensität abnehmen. Es ist hierbei entscheidend, zwischen den möglichen behandlungsbedingten, im Verlauf der Desensibilisierung an Bedeutung abnehmenden Reaktionen auf das Medikament und den im Alltag nach versehentlichem Kontakt mit Erdnussspuren auftretenden, unerwarteten und unvorhersehbaren allergischen Reaktionen zu unterscheiden. Erdnussallergiker müssen im Alltag permanent auf schwere allergische Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnüssen vorbereitet sein, da die symptomatische Behandlung keine präventive Auswirkung auf das Auftreten zukünftiger Reaktionen hat: Betroffene Kinder und deren Familien leiden unter Ängsten und Stress sowie den enormen sozialen Einschränkungen (18, 39). AR101 (Palforzia®) bietet nun erstmals die Möglichkeit, eine Erdnussallergie im Rahmen einer Immuntherapie kausal und effektiv zu behandeln, um durch einen ausreichenden Schutz im Alltag vor unvorhersehbaren allergischen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss zu schützen, und so die täglichen Sorgen und Ängste zu lindern. Aus diesem Grund wird die orale Immuntherapie mit Palforzia® in den aktuellen AWMF-Leitlinien mit einem starken Konsens empfohlen: Bei Kindern zwischen 4 und 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer systemischen Erdnussallergie sollte unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung eine orale Immuntherapie mit einem zugelassenen Präparat angeboten werden (40).

In der Gesamtschau ergibt sich für AR101 eine überzeugende und bedeutsame Wirksamkeit in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität. Das Sicherheitsprofil von AR101 war in allen Studien konsistent, gut behandelbar und verbesserte sich im Verlauf der Behandlung zunehmend. Trotz der für eine Allergen-Immuntherapie typischerweise insbesondere in der frühen Behandlungsphase vermehrt aufgetretenen erkrankungsbezogenen allergischen Reaktionen, wird das beträchtliche Ausmaß des Zusatznutzens von AR101 gegenüber der

zVT „beobachtendes Abwarten“ daher insgesamt als nicht signifikant beeinträchtigt angesehen. Es lässt sich damit vor dem Hintergrund einer nun erstmalig verfügbaren Behandlungsoption einer bisher nur symptomatisch behandelten, meist lebenslangen Erkrankung in einer pädiatrischen und jugendlichen Population für AR101 (Palforzia®) gegenüber „beobachtendes Abwarten“ ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das vorliegende Nutzendossier soll das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Palforzia® zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie über die zweckmäßige Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ (Placebo) belegen.

Patientenpopulation

Die für die Fragestellung betrachtete Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung Kinder im Alter von 4 - 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie. Die Anwendung von Palforzia® kann bei Patienten, die 18 Jahre und älter sind, fortgeführt werden.

Die Diagnose einer Erdnussallergie erfordert eine nachgewiesene Sensibilisierung, etwa durch Haut-Pricktests und/oder spezifische IgE-Antikörper, welche durch eine Anamnese (oder

seltener eine Nahrungsmittelprovokation) eindeutig allergischen Symptomen nach Kontakt mit Erdnuss zugeordnet werden kann (3). Eine nachgewiesene Sensibilisierung auf Erdnussallergene allein ist für eine Diagnose nicht ausreichend.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist oral in täglicher Dosierung in den drei Behandlungsphasen der *initialen Aufdosierung*, der *Dosissteigerung* und der *Erhaltungsphase* gemäß Fachinformation einzunehmen (38).

- In der *initialen Aufdosierung* wird innerhalb eines Tages 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 3 mg und 6 mg AR101 in aufsteigender Dosierung alle 20 - 30 min eingenommen.
- In der darauffolgenden *Dosissteigerungsphase* wird täglich AR101 eingenommen und die Dosierung in zweiwöchigen Intervallen (Start: 3 mg) erhöht, bis eine tägliche Dosierung von 300 mg erreicht wird. Die Dosisstufen betragen 3/6/12/20/40/80/120/160/200/240 und 300 mg.
- Nach Erreichen einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 wird als *Erhaltungstherapie* weiterhin täglich 300 mg AR101 eingenommen.

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet von AR101 wurde vom G-BA im Rahmen der Beratungsgespräche vom 20.10.2016 und vom 27.2.2020 als „beobachtendes Abwarten“ bestimmt (1, 2).

Endpunkte

Der Zusatznutzen von AR101 wird auf Basis der folgenden patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit untersucht:

I. Morbidität

2. Desensibilisierung gegen Erdnuss

- Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (2043 mg kumulativ) in der *DBPCFC* (primärer Endpunkt)
- Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein (1043 mg kumulativ) in der *DBPCFC*
- Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein (443 mg kumulativ) in der *DBPCFC*
- Tolerieren von 2000 mg Erdnussprotein (4043 mg kumulativ) in der *DBPCFC*
- Tolerieren der im Screening nicht tolerierten 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*
- Veränderung der maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein in der *DBPCFC*

3. Reduktion der Symptomschwere

- Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*, insgesamt und nach Systemorganklasse
- Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, insgesamt und nach Systemorganklasse
- Veränderung der maximale Symptomschwere bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC*
- Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks (unabhängig zur Studienmedikation)

4. *Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition (DBPCFC)*

   - Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*
   - Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC*

5. *Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC*

6. *Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen*

7. *Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks*

8. *Modulierung des Immunsystems*

   - Veränderungen des Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration
   - Veränderungen des Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration
   - Veränderungen des Quaddeldurchmessers im Pricktest

II. **Lebensqualität**

9. *Nahrungsmittelallergie spezifische Lebensqualität*

   - Erhebungsinstrument FAQLQ (*Food allergy related quality of life questionnaire*)

10. *Wahrgenommenes Risiko durch die eigenen Erdnussallergie*

    - Erhebungsinstrument FAIM (Food allergy independent measure)

III. **Sicherheit**

11. *Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten*

    - Gesamtraten, unterteilt nach CTCAE Schweregradeinteilung: alle, Grad ≥3, Grad 3, Grad 4 (lebensbedrohlich) und Grad 5 (Tod)
    - Ereignisse aufgeteilt nach SOC und PT, für:
      - UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (unabhängig vom Schweregrad)

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- UEs, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (unabhängig vom Schweregrad

- Nicht erkrankungsbezogene UEs, nicht erkrankungsbezogene SUEs und nicht erkrankungsbezogene UEs, die zum Studienabbruch führen:
  - Gesamtraten, unterteilt nach CTCAE Schweregradeinteilung: alle, Grad ≥3, Grad 3, Grad 4 (lebensbedrohlich) und Grad 5 (Tod)

12. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

- Hypersensitivität
- Anaphylaktische Reaktionen
- Gastrointestinale Symptome
- Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen
- Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation

13. Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der Dosierung der Studienmedikation führen

- UEs, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen
- UEs, die zu einer Reduktion der Dosis führen

14. Veränderungen in der Asthmakontrolle

- Veränderungen in der Asthmakontrolle mittels Asthmakontrolltest (ACT)

Eine detaillierte Begründung zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der dargestellten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien

zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Nr.	Kategorie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Kinder im Alter von 4 - 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie	Andere Patientenpopulationen
2	Intervention	Intervention mit AR101, entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea L., semen* (Erdnüsse) in der Dosierung gemäß Fachinformation	Andere Interventionen
3	Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten (Placebo) *oder* *Nachfolgestudien von Phase III RCT*: Keine Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapien
4	Endpunkte	*Phase III RCT*: Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit *oder* *Nachfolgestudien von Phase III RCT*: • Daten zur Sicherheit- und Wirksamkeit • Obligatorisch für Daten zur Wirksamkeit: *DBPCFC* als etablierter Goldstandard für die Simulation einer versehentlichen Nahrungsmittelexposition	Ausschließlich andere Endpunkte
5	Studientyp	Phase III RCT *oder* Nachfolgestudien von Phase III RCT	Andere Studientypen
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	-
7	Publikationstyp	Vollpublikation	Duplikate, Konferenzartikel, Reviewartikel, Sekundärpublikation
8	Publikationssprache	Deutsch oder Englisch	Publikation in anderer Sprache
DBPCFC: double-blind placebo-controlled food challenge			

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung umfasst die Patientenpopulation Kinder im Alter von 4 - 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie.

Die Diagnose einer Erdnussallergie erfordert eine nachgewiesene Sensibilisierung, etwa durch Haut-Pricktests und/oder spezifische IgE-Antikörper, welche durch eine Anamnese (oder

seltener eine Nahrungsmittelprovokation) eindeutig allergischen Symptomen nach Kontakt mit Erdnuss zugeordnet werden kann (3). Eine nachgewiesene Sensibilisierung auf Erdnussallergene allein ist für eine Diagnose nicht ausreichend.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist oral in täglicher Dosierung in den drei Behandlungsphasen der *initialen Aufdosierung*, der *Dosissteigerung* und der *Erhaltung* gemäß Fachinformation einzunehmen (38).

- In der *initialen Aufdosierungsphase* wird innerhalb eines Tages 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 3 mg und 6 mg AR101 in aufsteigender Dosierung alle 20 - 30 min eingenommen.
- In der darauffolgenden *Dosissteigerungsphase* wird täglich AR101 eingenommen und die Dosierung in zweiwöchigen Intervallen (Start: 3 mg) erhöht, bis eine tägliche Dosierung von 300 mg erreicht wird. Die Dosisstufen betragen 3/6/12/20/40/80/120/160/200/240 und 300 mg.
- Nach Erreichen einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 wird als *Erhaltungstherapie* weiterhin täglich 300 mg AR101 eingenommen.

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die vom G-BA bestimmte zVT „beobachtendes Abwarten“ (Placebo) (1, 2).

Endpunkte

Laut § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV und G-BA Verfahrensordnung besteht der Nutzen eines Arzneimittels in patientenrelevanten Effekten, insbesondere bezüglich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen und der Verbesserung der Lebensqualität. Eine Studie, die für die Nutzenbewertung relevant ist, muss dementsprechend mindestens einen Endpunkt zur Bewertung des Zusatznutzens aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit enthalten.

Nachfolgestudien zu Phase III RCT:

Mit dem Einschluss von Nachfolgestudien zu Phase III RCT wird der Forderung des G-BA im Beratungsgespräch 2016 gefolgt, um relevante langfristige Behandlungseffekte zur Wirksamkeit und Sicherheit von AR101 aufzuzeigen. Um eine ausreichende Aussagekraft sicherzustellen, werden nur Studien zugelassen, die Wirksamkeitsendpunkte mit einer doppelt-verblindeten, Placebo kontrollierten Nahrungsmittelprovokation, einer *DBPCFC*, erheben. Eine *DBPCFC* ist der etablierte Goldstandard zur Imitation einer Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen zur Einschätzung sowohl der maximal tolerierten Menge als auch der Schwere der jeweiligen Symptome, die durch die verschiedenen Dosen ausgelöst werden (8). Die Methode wurde zuvor vom CHMP und dem G-BA als Modell zur Simulation

der zufälligen Exposition gegenüber ausgewählten Lebensmittelallergenen und zur Beurteilung der klinischen Reaktion, d.h. des Niveaus der Desensibilisierung, des Patienten akzeptiert (1, 2, 11).

Studientyp

Zur Gewährleistung einer optimalen Evidenz werden nur Phase III RCT sowie deren Nachfolgestudien eingeschlossen.

Studiendauer

Studien wurden nicht aufgrund ihrer jeweiligen Behandlungsdauer ein- oder ausgeschlossen, um relevante Studien, die kurzfristige Effekte hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit aufzeigen, nicht auszuschließen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten, wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Diese diente der Identifizierung von Studien mit AR101 (Palforzia®) zur Behandlung von Kindern mit Erdnussallergie. Die Rechercheerfolgte am 20.09.2021.

Gemäß Dossiervorlage des G-BA wurde die Suche in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt. Für jede Datenbank wurden die Suchstrategien und Suchbegriffe angewendet, die in Anhang 4-A beschrieben sind. Die Suchstrategien wurden unter Verwendung eines Pools von verwandten Suchbegriffen in Bezug auf die Einschlusskriterien der jeweiligen Recherche für jede Datenbank angepasst. Die Suchstrategien beinhalten jeweils eine Kombination von Freitext- und Schlagwörtern. Die Suche wurde auf RCT mit AR101 als Intervention beschränkt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte

Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifikation relevanter Studien für den Studienpool dieser Nutzenbewertung wurde die Studiensuche in Studienregistern gemäß den Vorgaben der Dossiervorlage des G-BA durchgeführt. Diese diente der Identifizierung von Studien mit AR101 (Palforzia®) zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Erdnussallergie. Die Recherche erfolgte am 06.10.2021.

Die folgenden Studiendatenbanken wurden in die Recherche miteinbezogen:

- clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov),
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu),
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, https://trialsearch.who.int/),
- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html)

In Anhang 4-B sind die detaillierten Suchstrategien für die jeweiligen Studienregister sowie die Treffer je Studienregister beschrieben.

In Anhang 4-D sind alle identifizierten, ausgeschlossenen Studien sowie die jeweiligen Ausschlussgründe beschrieben.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA wurde eine umfassende Recherche zu RCT mit AR101 (Palforzia®) als zu bewertendes Arzneimittel durchgeführt. Es konnte kein Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V identifiziert werden, in welchem das zu bewertende Arzneimittel AR101 oder die vorliegende Indikation einer Erdnussallergie untersucht wurde.

Die Recherche wurde am 06.10.2021 durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die über die bibliografische Literaturrecherche, die Suche in Studienregistern und die Suche auf der Internetseite des G-BA identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, ihres Abstracts von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Dabei wurden Duplikate gekennzeichnet und entfernt.

Publikationen und Registereinträge, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Nach dem Volltextscreening wurde eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer bzw. Studien erstellt. Diskrepanzen bei den Bewertungen der einzelnen Treffer bzw. Studien wurden im Konsens gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch" erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch" bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch" soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In der zur Bewertung des Verzerrungspotentials eingesetzten Methodik wird den Vorgaben der Verfahrensordnung unter 4.2.5 und dem Anhang 4-F gefolgt. Das Verzerrungspotential wird dabei sowohl studien- als auch endpunktbezogen eingeschätzt. Das Verzerrungspotential

kann als niedrig eingestuft werden, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung bzw. ein hohes Verzerrungspotential bedeutet, dass sich die Ergebnisse bei Behebung jener verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern bzw. höchstwahrscheinlich verändern würden.

Das Verzerrungspotenzial der RCT-Studien ARC003, ARC007 und ARC010 wird als gering eingestuft. Da es sich bei der Studie ARC004 um eine offene, unkontrollierte Studie handelt, muss hier zunächst grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Die einzelnen Aspekte des Verzerrungspotentials im Bewertungsbogen in Anhang 4-F wurden entsprechend dokumentiert und kommentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Basierend auf den Angaben der jeweiligen Studienberichte wurden alle Informationen zum Studiendesign und zu den jeweiligen Ergebnissen extrahiert und in die vorgesehenen Tabellen und Module des Dossiers eingefügt. Die Darstellung der drei RCTs ARC003 (PALISADE), ARC007 (RAMSES) und ARC010 (ARTEMIS) erfolgte anhand des CONSORT Statements im Anhang 4-E.

Um der Anmerkung des G-BA im Beratungsgespräch Jahr 2016 (1) auf die Bedeutung von Langzeitdaten nachzukommen, wurde zusätzlich zu der RCT ARC003 (PALISADE) auch deren direkte Nachfolgestudie ARC004 im Dossier beschrieben. Die Beschreibung der

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

ARC004 als direkte Nachfolgestudie von ARC003 erfolgte dabei analog zu den anderen für das Dossier relevanten Studien im Abschnitt 4.3.1.2. Die Studienbeschreibung der ARC004 umfasst: Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien, erhobene Endpunkte, Prüfintervention und Dosierung, Stichprobenumfang, Analysepopulationen, Patientenfluss, Studienpopulation und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Der Anhang 4-E, der für die Beschreibung von RCT vorgesehen ist, wird korrekterweise nicht ausgefüllt. Der Anhang 4-F zum Verzerrungspotential wird für alle Studien und Endpunkte beschrieben.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 4 - 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie erfolgt die Nutzenbewertung von AR101 auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Studien ARC003 (PALISADE), deren Langzeitfolgestudie ARC004, sowie den Studien ARC007 (RAMSES) und ARC010 (ARTEMIS). Die Studie ARC003 schloss Patienten zwischen 4 - 55 Jahren in die Behandlung ein. Die Nutzenbewertung erfolgt jedoch entsprechend der Indikation lediglich anhand der Population von 4 - 17 Jahren, dies stellt auch die primäre Analysepopulation der Studie dar. Eine Kurzübersicht der eingeschlossenen Studien ist in Tabelle 4-5 dargestellt.

Tabelle 4-5: Kurzübersicht der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Anzahl Patienten	Region	Alter	Studiendauer (Behandlung)
ARC003 “PALISADE” NCT02635776	Phase 3 RCT Wirksamkeit und Sicherheit Komparator: Placebo[a]	N = 555	Nordamerika & Europa	4 - 55 Jahre[b]	Initiale Aufdosierung: 1 - 2 Tage Dosissteigerung: 20 - 42 Wochen Erhaltungsphase: 24 - 28 Wochen
ARC004 NCT02993107	Phase 3 Offene Folgestudie von ARC003 mit 6 verschiedenen Dosierungsschemata Wirksamkeit und Sicherheit	N = 388	Nordamerika & Europa	4 - 55 Jahre[b]	Kohorte 1[c]: Fortführung der Erhaltungstherapie aus ARC003 für 28 Wochen Kohorte 3A[c]: Fortführung der Erhaltungstherapie aus ARC003 für 56 Wochen
ARC010 „ARTEMIS“ NCT03201003	Phase 3 RCT Wirksamkeit und Sicherheit Komparator: Placebo[a]	N = 175	Europa	4 - 17 Jahre	Initiale Aufdosierung: 1 - 2 Tage Dosissteigerung: 20 - 42 Wochen Erhaltungsphase: 12 - 16 Wochen
ARC007 “RAMSES” NCT03126227	Phase 3 RCT Sicherheit Komparator: Placebo[a]	N = 506	Nordamerika	4 - 17 Jahre	Initiale Aufdosierung: 1 - 2 Tage Dosissteigerung: 20 - 42 Wochen

[a]In beiden Studienarmen wurde eine Erdnuss vermeidende Diät eingehalten und alle Patienten hatten Zugang zu Notfallmedikation (siehe Studienbeschreibung 4.3.1.2).

[b]Für die Nutzenbewertung werden gemäß Fachinformation nur Patienten von 4 - 17 Jahren einbezogen.

[c]Für die Nutzenbewertung werden lediglich die Kohorten 1 und 3A der Gruppe 2 herangezogen, da nur diese Gruppen die Langzeiteffekte einer Dosierung gemäß Fachinformation demonstrieren.

Zusätzlich zu generellen Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht und Ethnizität wurden relevante krankheitsspezifische Parameter zu Studienbeginn erhoben. Dazu zählen immunologische Parameter, Angaben zur klinischen Vorgeschichte hinsichtlich Erdnussallergie sowie therapierelevante Komorbiditäten. Die Baseline-Werte der folgenden therapierelevanten Patientencharakteristika wurden in den Studien zu AR101 erhoben und sind entsprechend in den dafür vorgesehenen Abschnitten dargestellt:

Tabelle 4-6: Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien

	ARC003	**ARC004**	**ARC010**	**ARC007**
Demographische Parameter				
Alter	Ja	Ja	Ja	Ja
Geschlecht	Ja	Ja	Ja	Ja
Ethnizität	Ja	Ja	Ja	Ja
Größe, Gewicht und BMI	Ja	Ja	Ja	Ja
Krankheitsspezifische Parameter				
ps-IgE-Konzentration	Ja	Ja	Ja	Ja
ps-IgG_4-Konzentration	Ja	Ja	Ja	Ja
Quaddeldurchmesser im Pricktest	Ja	Ja	Ja	Ja
Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein bei der Screening-*DBPCFC*	Ja	Ja	Ja	Nein
Anzahl anaphylaktischer Reaktionen insgesamt	Ja	Ja	Ja	Ja
Monate seit der Diagnose einer Erdnussallergie	Ja	Ja	Ja	Ja
Monate seit der letzten allergischen Reaktion auf Erdnuss	Ja	Ja	Ja	Ja
Vorgeschichte von Asthma	Ja	Ja	Ja	Ja
Andere Allergien (exkl. Erdnuss)	Ja	Ja	Ja	Ja
Andere Nahrungsmittelallergien (exkl. Erdnuss)	Ja	Ja	Ja	Ja

BMI: body mass index, ps: Erdnuss-spezifisch (*peanut specific*)

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Nutzenbewertung von AR101 wurden patientenrelevante Endpunkt hinsichtlich der Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit untersucht (s. Tabelle 4-7). Der Einfluss der AR101-Behandlung auf die Mortalität wurde nicht als Endpunkt erhoben. Die Einnahme der Studienmedikation kann aber ohne negativen Einfluss auf die Mortalität angesehen werden, da lediglich ein Patient im Rahmen der AR101 Studienprogramms verstorben ist. Dieser Patient aus der Placebogruppe der Studie ARC007 erlitt ein nicht therapieassoziiertes Schädel-Hirn-Trauma.

Tabelle 4-7: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studien

Endpunkt	ARC003	ARC004	ARC010	ARC007
I. Kategorie: Morbidität				
1. Desensibilisierung gegen Erdnuss				
Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (2043 mg kumulativ)	Ja, primär für EU	Ja	Ja, primär	Nein
Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein (1043 mg kumulativ)	Ja, primär für NA	Ja	Ja	Nein
Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein (443 mg kumulativ)	Ja	Ja	Ja	Nein
Tolerieren von 2000 mg Erdnussprotein (4043 mg kumulativ)	Nein	Ja	Nein	Nein
Tolerieren der im Screening nicht tolerierten 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*	Ja	Nein	Ja	Nein
Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der *DBPCFC*	Ja	Ja	Ja	Nein
2. Reduktion der Symptomschwere				
Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*, insgesamt und nach Systemorganklasse	Ja	Ja	Ja	Nein
Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, insgesamt und nach Systemorganklasse	Ja	Nein	Ja	Nein
Veränderung der maximalen Symptomschwere bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC*	Ja	Nein	Ja	Nein
3. Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition (*DBPCFC*)				
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*	Ja	Ja	Ja	Nein
Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC*	Ja	Nein	Ja	Nein
4. Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC*				
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC*	Ja	Ja	Ja	Nein
5. Allergische Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss				
Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen	Ja	Ja	Ja	Ja
6. Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks				
Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks	Ja	Ja	Ja	Ja
7. Modulierung des Immunsystems				
Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration	Ja	Ja	Ja	Ja
Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration	Ja	Ja	Ja	Ja
Veränderungen des Quaddeldurchmessers im Pricktest	Ja	Ja	Ja	Ja
II. Kategorie: Lebensqualität				
8. Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität				
FAQLQ	Ja	Ja	Ja	Ja
9. Wahrgenommenes Risiko durch die eigenen Erdnussallergie				

Endpunkt	ARC003	ARC004	ARC010	ARC007
FAIM	Ja	Ja	Ja	Ja
III. Kategorie: Sicherheit				
10. Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unterwünschte Ereignisse, die zu Studienabbruch führen				
Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)	Ja	Ja, primär*	Ja	Ja, primär
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten (Gesamtraten)	Ja	Ja	Ja	Ja
Nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)	Ja	Ja	Ja	Ja
Nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten (Gesamtraten)	Ja	Ja	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nach SOC und PT)	Ja	Ja	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten (nach SOC und PT)	Ja	Ja	Ja	Ja
11. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse				
Hypersensitivität	Ja	Ja	Ja	Ja
Anaphylaktische Reaktion	Ja	Ja	Ja	Ja
Gastrointestinale Symptome	Ja	Ja	Ja	Ja
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	Ja	Ja	Ja	Ja
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation	Ja	Ja	Ja	Ja
12. Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der Dosierung führen				
UEs, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen	Ja	Ja	Ja	Ja
UEs, die zu einer Reduktion der Dosis führen	Ja	Ja	Ja	Ja
13. Veränderungen in der Asthmakontrolle				
Veränderungen in der Asthmakontrolle mittels Asthmakontrolltest (ACT)	Ja	Ja	Ja	Ja

Ja: der Endpunkt wurde in der Studie erhoben; Nein: der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben;
primär: der Endpunkt war der primäre Endpunkt der Studie
Primär*: der primäre Endpunkt der Studie sind behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs), wobei Symptome, die während der Nahrungsmittelprovokation erhoben wurden, nicht berücksichtigt werden.
DBPCFC: double-blind placebo-controlled food-challenge; EU: Europa; FAQLQ: food allergy related quality of life questionnaire; FAIM: food allergy independent measure; NA: Nordamerika; PT: preferred term; SOC: system organ class;

I. Morbidität

1. Desensibilisierung gegen Erdnuss

Das Ziel der kontinuierlichen Behandlung mit AR101 ist es, einen Zustand der klinisch relevanten Desensibilisierung gegen Erdnuss zu erreichen und aufrechtzuerhalten. Dies wird in den für die Nutzenbewertung von AR101 herangezogenen klinischen Studien u.a. anhand der Tolerierung einer definierten Menge Erdnussprotein in einer allergen-spezifischen Nahrungsmittelprovokation untersucht. Dabei wird die Schwere der auftretenden Symptome klassifiziert in einen „tolerierten“ und einen „nicht tolerierten“ Zustand. Die Schwere der Symptome in der Nahrungsmittelprovokation insgesamt, sowie die Veränderung der tolerierten Dosis Erdnussprotein im Verlauf der relevanten Studien werden in diesem Dossier anhand verschiedener Erhebungen dargestellt.

Die Desensibilisierung gegen Erdnuss wurde anhand von verschiedenen Dosierungsschwellen untersucht:

- Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (2043 mg kumulativ) in der Exit-*DBPCFC* (primärer Endpunkt der Studien ARC003 und ARC010)
- Tolerieren von 300 / 600 mg Erdnussprotein (1043 mg kumulativ) in der Exit-*DBPCFC*
- *Nur in ARC004*: Tolerieren von 2000 mg Erdnussprotein (4043 mg kumulativ) in der Exit-*DBPCFC*
- Tolerieren der im Screening nicht tolerierten 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*
- Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der *DBPCFC*

Die Reduktion der Symptomschwere in der *DBPCFC* wird im Anschluss dargestellt.

Der Zusatznutzen von AR101 basiert gemäß SGB V § 35b u.a. auf einer Verbesserung des Gesundheitszustands. Patienten mit Erdnussallergie leiden unter einer hohen Krankheitslast durch potentiell lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen, die bei Betroffenen bereits nach der Einnahme von marginalen Mengen Erdnussprotein (< 5 mg) ausgelöst werden können (41-43). Erdnussallergiker sind sich bewusst, dass jeglicher Kontakt zu Erdnuss zu einer allergischen Reaktion führen kann und halten daher eine verordnete strenge Erdnusskarenz (3). Dennoch treten in Deutschland bei erdnussallergischen Kindern immer noch unvorhersehbar schwere anaphylaktische Reaktionen auf (44, 45). Eine erfolgreiche Desensibilisierung gegen Erdnuss verhindert oder lindert diese Symptome prophylaktisch, verbessert so den physischen und mentalen Gesundheitszustand von Erdnussallergikern und entspricht daher grundsätzlich einem patientenrelevanten Endpunkt und Therapieziel.

Dabei soll zunächst die Eignung der Methodik und im Anschluss die Relevanzschwelle für die Erhebung des Endpunkts dargestellt werden.

Methodik der DBPCFC

Die Desensibilisierung gegenüber Erdnuss wurde in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien ARC003, ARC010 und ARC004 mittels einer Nahrungsmittelprovokation in Form einer *DBPCFC* untersucht. Eine *DBPCFC* umfasst zwei Provokationen: an einem Tag wird das zu testende Nahrungsmittel und an einem anderen Tag ein Placebo-Präparat verwendet. Die Durchführung erfolgt grundsätzlich doppelt verblindet, weder der Patient noch der Prüfarzt weiß, ob es sich um tatsächliches Allergen oder geschmacklich maskiertes Placebo handelt. Dabei wird der Patient auf das Tolerieren konsekutiver Einzeldosen von 3, 10, 30, 100, 300 und 1000 mg Erdnussprotein (oder Placebo) gemäß PRACTical ALLergy (PRACTALL, Verbund EAACI und AAAAI) Leitlinien getestet (8). Als Abweichung zu den PRACTALL Vorgaben wurde in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien eine zusätzliche Dosis von 600 mg Erdnussprotein zwischen der 300 mg und 1000 mg Dosis eingeführt (s. Tabelle 4-8). Außerdem durfte keine Dosis wiederholt werden.

Tabelle 4-8: Modifiziertes *DBPCFC*-Dosierungsschema nach PRACTALL für die Screening- und Exit-*DBPCFC*.

Screening oder Exit *DBPCFC*	**Erdnussprotein in der jeweiligen Dosis (mg)**	**Gesamtmenge Erdnussmehl mit 50 % Proteingehalt (mg)**	**Kumulative Menge an Erdnussprotein (mg)**	
			Screening-*DBPCFC*	**Exit-*DBPCFC***
Screening	1	2	1	0 (1)*
Screening und Exit	3	6	4	3 (4)*
Screening und Exit	10	20	14	13 (14)*
Screening und Exit	30	60	44	43 (44)*
Screening und Exit	100	200	144	143 (144)*
**Exit	300	600	-	443 (444)*
Exit	600	1200	-	1043 (1044)*
Exit	1000	2000	-	2043 (2044)*
Nur ARC004: Exit	2000	4000	-	4043 (4044)*

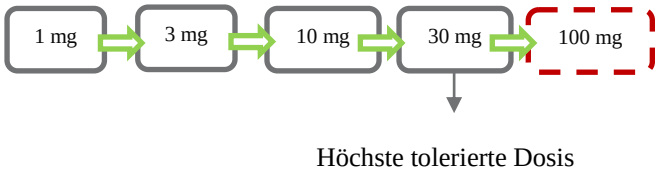
*Probanden, die in der Screening-*DBPCFC* die 1 mg Dosis Erdnussprotein nicht tolerierten, mussten in der Exit-*DBPCFC* mit einer Dosis von 1 mg starten. Nach Ermessen des Prüfers kann zu Beginn der *Exit-DBPCFC* eines Probanden eine Dosis von 1 mg hinzugefügt werden.
**In der Studie ARC010 wurde in der Screening-*DBPCFC* ebenfalls 300 mg getestet.
Quellen: (4, 5, 7, 8)

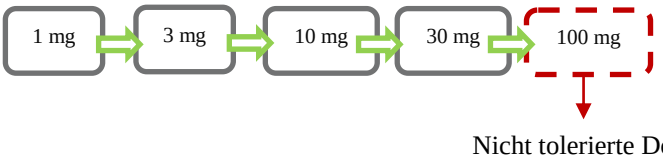
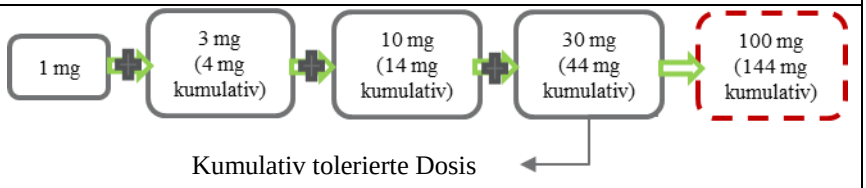
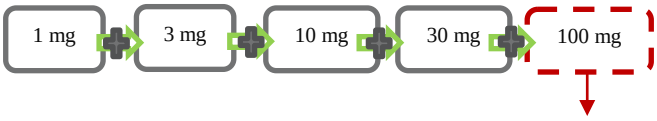
Eine *DBPCFC* wird in einer Gesundheitseinrichtung unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt und ist der etablierte Goldstandard zur Imitation einer Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen zur Einschätzung des Niveaus der Desensibilisierung, d.h. sowohl der maximal tolerierten Menge als auch der Schwere der jeweiligen Symptome, die durch die ansteigenden Dosen ausgelöst werden (2, 8). Zum Einschätzen der Desensibilisierung der Patienten wurde eine „Screening-*DBPCFC*“ vor Beginn der Behandlung und eine „Exit-*DBPCFC*“ zum Studienende durchgeführt. Gemäß PRACTALL werden in der *DBPCFC* auftretende Symptome basierend auf dem maximalen Schweregrad aller erfassten Symptome der Systemorganklassen Haut, Atemwege, Gastrointestinaltrakt und kardiovaskulär/neurologisch in milde, moderate und schwere Symptome unterteilt. Eine Dosis gilt als toleriert, wenn nach der Einnahme entweder keine Symptome auftreten oder die entwickelten Symptome mild oder moderat und nicht systemisch sind, und sich ohne therapeutische Intervention von selbst auflösen. In Ausnahmefällen gelten wenige moderate Symptome als toleriert, wenn sie subjektiver, vorübergehender und selbstbegrenzender Art sind und nur ein einzelnes Organsystem betreffen. Tolerierte moderate Symptome, die vom untersuchenden Arzt als toleriert eingestuft wurden, mussten vom untersuchenden Arzt spezifisch als solche gerechtfertigt werden. Eine Provokationsdosis galt als nicht toleriert, wenn Patienten systemische allergische Reaktionen jedweder Art entwickelten, die eine medizinische Intervention erforderlich machten, unabhängig vom Schweregrad. Jedwedes Symptom, das eine Behandlung erforderlich machte, war von Natur aus dosislimitierend; so galt eine Dosis während einer *DBPCFC* als nicht toleriert, wenn der Untersucher eine Behandlung für notwendig erachtete. Das Auslösen von dosislimitierenden Symptomen entspricht einer nicht tolerierten Dosis, wodurch die *DPBCFC* beendet wird. Der

Schwellenwert der tolerierten Dosis wird deshalb als patientenrelevant betrachtet, da der klinische Nutzen der Desensibilisierung mit AR101 bei Patienten mit Erdnussallergie auf Grundlage der Patientenreaktion gegenüber der Exposition (erfahrene Symptome) direkt beurteilt werden kann. Die Methode wurde darüber hinaus zuvor vom CHMP und dem G-BA in Beratungsgesprächen als Modell zur Simulation der zufälligen Exposition gegenüber ausgewählten Lebensmittelallergenen und zur Beurteilung der klinischen Reaktion des Patienten akzeptiert. Die doppelt-verblindete Beurteilung der Symptome auf Basis einer objektiven Einschätzung des Arztes und einer subjektiven Einschätzung des Patienten stellt eine adäquate patientenrelevante Erhebung dar. Sie erlaubt daher die Erhebung patientenrelevanter Symptome in Reaktion auf Erdnuss-Exposition und bestimmt das individuelle Niveau der Desensibilisierung (1, 2, 11).

Bei der Bewertung der Wirksamkeit von Immuntherapien zur Behandlung von Lebensmittelallergien bestehen kritische Unterschiede hinsichtlich der mit einer *DBPCFC* bewerteten Studienendpunkte. Es existieren verschiedene Möglichkeiten, das Ergebnis einer *DBPCFC* auszuwerten. Insbesondere die Interpretation der Auswertung mittels der tolerierten, d.h. vertragenen, Dosis, unterscheidet sich substanziell von einer Auswertung der reaktiven, d.h. nicht tolerierten Dosis (s. Tabelle 4-9). Es ist dabei zunächst zu sagen, dass die genannte Analyse eine Nomenklatur zur Bewertung des besagten Schwellenwertes verwendet, die sich auf die Reaktionsschwelle bezieht. Die Reaktionsschwelle bezeichnet die Dosis Erdnussprotein, bei der allergische Reaktionen erstmals ausgelöst werden. Die Toleranzschwelle hingegen bezeichnet die Dosis Erdnussprotein, bei der noch keine allergische Reaktion ausgelöst wird. Eine ermittelte tolerierte Dosis von 100 mg bedeutet, dass diese Dosis vom Patienten noch gut vertragen wurde und die reaktive Schwelle des Patienten noch über 100 mg liegt. Eine ermittelte, auslösende Dosis von 100 mg hingegen bedeutet, dass die tatsächlich letzte tolerierte Dosis schon die vorher verabreichte Dosis von z.B. 30 mg ist. Die Aussage *per se* impliziert allerdings eine höhere Toleranzschwelle, da die zuletzt verabreichte Dosis nicht aus der Aussage zur reaktiven Dosis entnehmbar ist. Da zudem eine tolerierte Dosis von 100 mg eine höhere Wirksamkeitsschwelle im Vergleich zu einer auslösenden Dosis von 100 mg darstellt, sind diese Ergebnisse nicht direkt vergleichbar und müssen für aussagekräftige Vergleiche sorgfältig interpretiert werden.

Tabelle 4-9: Definitionen und Nomenklatur in der *DBPCFC* bei Immuntherapien für Nahrungsmittelallergien.

Begriff	**Definition**	**Grafisches Beispiel einer *DBPCFC*, die bei 100 mg als nicht mehr toleriert beendet wird.**
Höchste tolerierte Dosis	Die höchste verabreichte Dosis während der *DBPCFC*, die keine oder keine dosislimitierenden Symptome auslöst.	

Begriff	Definition	Grafisches Beispiel einer *DBPCFC*, die bei 100 mg als nicht mehr toleriert beendet wird.
Nicht tolerierte Dosis, reaktive Dosis	Die Dosis, die beim Patienten objektive dosislimitierende Symptome auslöst.	
Kumulativ tolerierte Dosis	Die Summe aller tolerierten Dosen.	
Kumulativ nicht tolerierte Dosis, kumulativ reaktive Dosis	Die Summe aller tolerierten Dosen + die erste nicht mehr tolerierte Dosis.	
Dosis einer *DBPCFC*; Dosis toleriert; Dosis nicht toleriert Quelle: (46)		

Da Erdnussallergiker unter einer hohen Krankheitslast durch potentiell lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen leiden, die bei Einnahme von marginalen Mengen Erdnussprotein ausgelöst werden können (41-43) und trotz strikter Erdnusskarenz noch unvorhersehbar schwere anaphylaktische Reaktionen in Deutschland auftreten (44, 45), entspricht eine relevante Desensibilisierung gegen Erdnuss einem Zustand der Toleranz, in dem der Patient vor diesen potentiell lebensbedrohlichen Reaktionen geschützt ist. Das Erreichen dieses Zustands entspricht daher grundsätzlich einem patientenrelevanten Endpunkt und Therapieziel.

Patientenrelevanz der Toleranzschwellenwerte in der DBPCFC

Eine für Erdnussallergiker klinisch relevante Toleranzschwelle an Erdnussprotein muss sowohl a) die im Alltag (trotz Vermeidung) typischerweise aufgenommene Menge an Erdnuss bei versehentlicher Exposition, als auch b) eine ausreichende Sicherheitsmarge miteinbeziehen, um vollständigen Schutz unter Berücksichtigung von intraindividueller Variabilität und Einfluss von Kofaktoren zu gewährleisten. Zur Bestimmung eines derartigen, im Alltag relevanten Schwellwertes wurde in der Fachliteratur eine umfassende Analyse auf Basis der klinischen Reaktionsschwelle für Erdnussallergiker, der Menge an typischerweise verzehrten Lebensmitteln und der Konzentration des Erdnussproteins im konsumierten Produkt durchgeführt (13-16). Dabei ist zu beachten, dass die genannte Analyse eine Nomenklatur zur Bewertung des besagten Schwellenwertes verwendet, die sich auf die Reaktionsschwelle bezieht. Die Reaktionsschwelle bezeichnet die Dosis Erdnussprotein, bei der allergische Reaktionen erstmals ausgelöst werden. Die Toleranzschwelle hingegen

bezeichnet die Dosis Erdnussprotein, bei der noch keine allergische Reaktion ausgelöst wird. Nach PRACTALL Leitlinien, bedeutet eine ermittelte Reaktionsschwelle von 300 mg daher, dass die Toleranzschwelle mit 100 mg bestimmt wurde (s. Tabelle 4-9). Aufgrund des Erdnussgehalts einer typischerweise konsumierten Portion von Lebensmitteln wurde berechnet, dass versehentliche Expositionen durch mit Erdnuss kontaminierte oder falsch bzw. unbeschriftete Lebensmittel in der Theorie zu über 97,5 % mit weniger als 15 mg Erdnussprotein auftreten. Das entspricht weit weniger als einer einzelnen Erdnuss, welche etwa 250 - 300 mg Erdnussprotein enthält. Auf Basis einer Modellierung unter Einbezug des klinischer Reaktionsschwellen für Erdnussallergiker, der Menge an typischerweise verzehrten Lebensmitteln und der Konzentration des Erdnussproteins im konsumierten Produkt kommen die Autoren zu den Schluss, dass das Erreichen einer Toleranzschwelle von 100 mg Erdnussprotein (bzw. Reaktionsschwelle von 300 mg) das alltägliche Risiko einer allergischen Reaktion für Erdnussallergiker, auf klinisch sinnvolle Weise statistisch nahezu komplett egalisiert. Das Risiko, eine allergische Reaktion auf Erdnuss zu erleiden, wird für Erdnuss-Allergiker, die ihre Toleranzschwelle durch die Immuntherapie auf 100 mg Erdnussprotein erfolgreich erhöht haben, auf klinisch sinnvolle Weise reduziert. Daher wurde der Anteil Patienten untersucht, der zu Beginn in der Screening-*DBPCFC* die 100 mg Erdnussprotein nicht tolerierte, diese Dosis dann aber in der Exit-*DBPCFC* nach der Behandlung tolerierte.

Darüber hinaus wurde eine klinisch relevante Toleranzschwelle von 1000 mg Erdnussprotein vom PEI und vom CHMP in wissenschaftlichen Gutachten zum Wirksamkeitsendpunkt (eingeholt vor Beginn der Studie ARC003) als angemessen erachtet, um den primären Wirksamkeitsendpunkt zu beurteilen (11, 12). Deren Argumentation basierte auf veröffentlichter Literatur, welche auf einen Bereich des LOAEL (*lowest observed adverse event level*) für Erdnüsse von 0,25 bis 10 mg Erdnussprotein hindeutet (47). Unter der Annahme eines Worst-Case Szenarios von 10 mg, multipliziert mit dem angegebenen Unsicherheitsfaktor von 10 für die Variabilität zwischen und innerhalb der Versuchspersonen und einem zweiten 10-fachen Multiplikationsfaktor aufgrund des potenziellen Schweregrades der allergischen Reaktion, ergibt sich der Wert von 1000 mg (10 mg x 10 x 10 = 1000 mg). 1000 mg Erdnussprotein entspricht folglich einem Schwellenwert mit einer ausreichenden Sicherheitsspanne und stellt daher als klinisch relevante Desensibilisierung gegen Erdnuss ein patientenrelevantes Ziel der Behandlung von Erdnussallergikern dar.

Um die mit Fortlaufen der Erhaltungstherapie ebenfalls fortschreitende Desensibilisierung zu zeigen, wurde in der Studie ARC004, der direkten Nachfolgestudie von ARC003, das Tolerieren von 2000 mg Erdnussprotein in der *DBPCFC* nach weiteren 28 bzw. 56 Wochen Erhaltungsphase untersucht. Diese Dosis Erdnussprotein entspricht bereits einer kumulativen Menge von 4043 mg Erdnussprotein (s. Tabelle 4-8), d.h. 13 - 16 Erdnüssen, und ist damit im Vergleich zur bereits als klinisch relevant erachteten Toleranzschwelle nochmal deutlich erhöht.

Anaphylaktische Reaktionen können bei Erdnussallergikern allerdings bereits nach der Einnahme von deutlich niedrigeren Mengen Erdnussprotein (< 5 mg) ausgelöst werden (43).

Daher stellt generell eine Erhöhung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein eine Reduktion des Risikos einer allergischen Reaktion im Alltag nach versehentlichem Erdnusskontakt dar (16), sodass die supportive Analyse zur Veränderung der maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein ebenfalls für den individuellen Patienten direkt relevant ist.

Zusammenfassend stellt das Erreichen eines Zustands der Desensibilisierung gegen Erdnuss, in welchen ein Erdnussallergiker im alltäglichen Leben vor allergischen Reaktionen nach versehentlichem Erdnusskontakt geschützt ist, ein patientenrelevantes Ziel der Behandlung mit AR101 dar. Erdnussallergiker möchten Erdnuss nicht in ihre Ernährung integrieren. Für sie und ihre Familien besteht der therapeutische Bedarf hauptsächlich darin, durch erhöhen ihrer Toleranzschwelle einen klinisch relevanten Zustand der Desensibilisierung zu erreichen, in welchem sie vor potenziell lebensbedrohlichen Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss im Alltag geschützt und von der permanenten Angst vor diesen Reaktionen und dem daraus resultierenden Stress befreit ist (39, 48-50).

Dies wird in den für Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studien anhand der Tolerierung einer klinisch relevanten Dosis Erdnussprotein in einer *DBPCFC*, dem etablierten und vom G-BA und CHMP in Beratungsgesprächen akzeptierten Goldstandard zur Imitation einer Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen und zur Quantifizierung des Niveaus der Desensibilisierung, untersucht (1, 2, 11). Die Fachliteratur weist auf eine klinisch relevante Toleranzschwelle von 100 mg Erdnussprotein hin (13-16), PEI und CHMP sehen 1000 mg Erdnussprotein als angemessen an (11, 12, 47). Das Erreichen beider Schwellenwerte wurden daher in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien untersucht adäquat mit einer *DBPCFC* erhoben.

2. Reduktion der Symptomschwere

Bei Patienten mit einer Allergie können bei Kontakt mit dem entsprechenden Allergen allergische Symptome auftreten, welche insbesondere bei Erdnussallergie lebensbedrohlich sein können. Das Ziel einer Allergen-Immuntherapie ist es, Symptomen infolge von Kontakt mit dem Allergen vorzubeugen oder diese zumindest zu mildern, um insbesondere vor schwereren, potenziell lebensbedrohlichen Symptomen zu schützen.

Die Reduktion der Symptomschwere wurde, in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen klinischen Studien, anhand folgender Operationalisierungen untersucht:

- Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*, insgesamt und nach Systemorganklasse: Haut, Atemwege, Gastrointestinaltrakt und kardiovaskulär/neurologisch, gemäß PRACTALL (8)
- Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, insgesamt und nach Systemorganklasse: Haut, Atemwege, Gastrointestinaltrakt und kardiovaskulär/neurologisch, gemäß PRACTALL (8)
- Veränderung der maximalen Symptomschwere bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis im Screening zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC*

Methodik der DBPCFC

Die Reduktion der Symptomschwere wurde mittels *DBPCFC* erhoben, dem etablierten Goldstandard zur Imitation einer Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen. Eine detaillierte Beschreibung der *DBPCFC* findet sich bei der Beschreibung des Endpunktes „Desensibilisierung gegen Erdnuss".

In allen getesteten Dosierungen an Erdnussprotein der Screening- und Exit-*DBPCFC* wurde der Schweregrad aller auftretenden Symptome in den Systemorganklassen Haut, respiratorischer Trakt, Gastrointestinaltrakt und kardiovaskulär/neurologisch erfasst. Die Patientenrelevanz dieser allergischen Symptome für Patienten mit Erdnussallergie wurde vom G-BA in den Beratungsgesprächen 2016 und 2020 bestätigt (1, 2). Die Einstufung der Schweregrade erfolgte dabei nach den in der Wissenschaft etablierten PRACTical ALLergy (PRACTALL, Verbund EAACI und AAAAI) Leitlinien (s. Tabelle 4-10) (2, 8). Auf Basis aller beobachteten und gratifizierten Symptome konnte eine maximale Symptomschwere insgesamt sowie in der jeweiligen Systemorganklasse bei jeder einzelnen Dosis sowie für die gesamte *DBPCFC* ermittelt werden.

Probanden, die eine Dosis von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* nicht mehr tolerierten, tolerierten per Definition die vorherigen Dosierungen und hatten demzufolge insgesamt sieben konsekutive aufsteigende Dosierungen mit jeweils einem erfassten Symptomschweregrad: 3, 10, 30, 100, 300, 600 und 1000 mg. So erfuhren beispielsweise Probanden, die eine Dosis von 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* nicht mehr tolerierten, demzufolge lediglich 4 Dosierungen mit jeweils einem erfassten Schweregrad (3, 10, 30 und 100 mg). Unabhängig von der Anzahl der Dosierungen und der zugrundeliegenden Menge an getesteten Erdnussprotein pro Proband in der *DBPCFC*, wurde pro Proband die maximale Symptomschwere während der *DBPCFC* erhoben und zwischen den Behandlungsarmen verglichen. Darüber hinaus wurde post-hoc eine Analyse bis einschließlich 100 mg durchgeführt und dargestellt.

Des Weiteren wurde die Veränderung der maximalen Symptomschwere bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* analysiert. Die Dosis, welche in jener Screening-*DBPCFC* nicht mehr toleriert wurde, ist patientenindividuell unterschiedlich und entspricht normalerweise dem höchsten erreichten Symptomschweregrad in der Screening-*DBPCFC*. Da allerdings auf Basis strikter Kriterien auch eine moderate allergische Reaktion in seltenen Fällen als toleriert und eine milde Reaktion als nicht toleriert bezeichnet werden konnte (siehe Operationalisierung 4.3.1.3.1.1), war es möglich, dass die nicht mehr tolerierte Dosis nicht zwangsläufig den höchsten Symptomschweregrad auslöste. Daher wurde die maximale Symptomschwere bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* mit der maximalen Symptomschwere in denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* nach Behandlung mit der Studienmedikation verglichen.

Tabelle 4-10: Anleitung zur Einschätzung des Schweregrades einer allergischen Reaktion bei einer *DBPCFC* nach PRACTALL.

Organsystem	**Schweregrad der Symptome**		
	Mild	**Moderat**	**Schwer**
Haut	Begrenzte (wenige) oder lokale Nesselausschläge, Schwellungen (z.B. mildes Lippenödem), Hautrötung (z.B. einige Bereiche mit leichtem Erythem) oder Pruritus (mild, z. B. gelegentliches Kratzen)	Systemische Nesselausschläge (z.B. häufig oder ausgedehnt), Schwellungen (z.B. deutliches Lippen- oder Gesichtsödem), Pruritus, der längeres Kratzen verursacht, mehr als nur einige Stellen mit Erythem oder ausgeprägtes Erythem	Schwerwiegende allgemeine Urtikaria/ Angioödem/ Erythem
Respiratorischer Trakt	Rhinorrhoe (gelegentliches Schniefen oder Niesen), nasale Kongestion, gelegentliches Husten, Unwohlsein im Hals	Engegefühl im Hals ohne Heiserkeit, persistierender Husten, Keuchen ohne Dyspnoe	Larynxödem, Engegefühl im Hals mit Heiserkeit, Keuchen mit Dyspnoe, Stridor
Gastrointestinal-trakt	Mildes Unwohlsein im Bauch (einschließlich milder Übelkeit), geringfügiges Erbrechen (typischerweise eine Episode) und/oder eine Episode einer Diarrhö	Persistierende mäßige Bauchschmerzen/-krämpfe/Übelkeit, mehr als eine Episode von Erbrechen und/oder Diarrhö	Schwerwiegende Bauchschmerzen/-krämpfe/wiederholtes Erbrechen und/oder Diarrhö
Kardiovaskulär/ neurologisch	Subjektive Reaktion (Schwäche, Schwindel) oder Tachykardie	Mäßiger Blutdruckabfall und/oder > 20 % vom Ausgangswert oder signifikante Änderung des mentalen Zustands	Kardiovaskulärer Kollaps, Anzeichen von beeinträchtigtem Kreislauf (Bewusstlosigkeit)
Quelle: (4, 8)			

Der Patientennutzen basiert gemäß SGB V § 35b u.a. auf einer Verbesserung des Gesundheitszustands. Bei Patienten mit Erdnussallergie kann der Kontakt zu marginalen Mengen Erdnussprotein bereits schwere, potenziell lebensbedrohliche Reaktionen auslösen (41-43). Diese Reaktionen sind unvermeidbar, da sie trotz strenger Karenz von Erdnüssen in Deutschland auftreten (44, 45). Die Patientenrelevanz allergischer Symptome für Patienten mit Erdnussallergie wurde vom G-BA bereits in den Beratungsgesprächen 2016 und 2020 bestätigt (1, 2). Generell führt eine Reduktion der Symptomschwere der allergischen Reaktion daher zu einer patientenrelevanten Verbesserung des Gesundheitszustands, wobei für einen Erdnussallergiker die Reduktion moderater und schwerer Symptome von besonderer Relevanz ist (41). Diese stellen ein großes Leiden für den Patienten dar und erfordern darüber hinaus meist eine Behandlung mit Adrenalin mittels Autoinjektor, was eine zusätzliche Belastung insbesondere für Kinder darstellt (51, 52).

Eine Reduktion der Symptomschwere bei Kontakt mit Erdnussallergen im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie ist ein zentrales Therapieziel, um das Leid der Patienten zu lindern und damit den Gesundheitszustand zu verbessern.

In den für den Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Wirksamkeitsstudien wurde die maximale Symptomschwere bis zu der Dosis Erdnussprotein, die in der Screening-*DBPCFC* als erste als nicht toleriert erachtet wurde, nach Behandlung mit dem Studienprodukt in der Exit-*DBPCFC* erneut erhoben. Dieser Vergleich der Symptomschwere bis zu derselben Dosis Erdnussprotein in der Screening- und Exit-*DBPCFC* demonstriert den relevanten Behandlungseffekt einer reduzierten Symptomschwere nach der Behandlung mit AR101 oder Placebo innerhalb und zwischen den Behandlungsgruppen.

Patientenrelevanz der Toleranzschwellenwerte in der DBPCFC

Zur weiteren Untersuchung der Reduktion der Symptomschwere wurde ein Schwellenwert der Literatur von 100 mg Erdnussprotein herangezogen. Auf Basis einer umfassenden Analyse unter Einbezug der klinischen Reaktionsschwelle für Erdnussallergiker, der Menge an typischerweise verzehrten Lebensmitteln und der Konzentration des Erdnussproteins im konsumierten Produkt wurde ermittelt, dass das Erreichen einer Toleranzschwelle von 100 mg Erdnussprotein das alltägliche Risiko einer allergischen Reaktion für Erdnussallergiker, auf klinisch sinnvolle Weise reduziert (13-16). Daher wurde in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien die maximale Symptomschwere bei dieser relevanten Schwelle von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, insgesamt und nach Systemorganklasse, untersucht.

Bei Erdnussallergie ist eine strikte Korrelation zwischen der Menge an Erdnuss und der Schwere der daraus resultierenden Symptome im Einzelfall nicht zwingend gegeben (53, 54). Daraus ergibt sich die besondere Relevanz für die Desensibilisierung mit AR101, eine Reduktion der Symptomschwere auch unabhängig von der jeweiligen Dosis Erdnussprotein zu erreichen. Daher wurde, unabhängig von der Anzahl der Dosierungen und der Menge an getesteten Erdnussprotein pro Proband in der *DBPCFC*, eine maximale Symptomschwere erhoben. Die maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* wird damit patientenindividuell unabhängig von der zugrunde liegenden Menge an getestetem Erdnussprotein und gleichzeitig unabhängig vom Schweregrad der Symptome während der Screening-*DBPCFC* dargestellt.

Der Patientennutzen wird im Sinne einer Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß SGB V § 35b durch die vom Patienten empfundene Reduktion der Symptomschwere in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien sowohl dosisabhängig als auch dosisunabhängig untersucht und stellt für Patienten mit Erdnussallergie aus den beschriebenen Gründen einen patientenrelevanten Behandlungseffekt dar. Die Messung erfolgt dabei mit dem etablierten und vom G-BA bereits als Methode akzeptierten Goldstandard zur Imitation einer Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen, der *DBPCFC* (1, 8).

3. Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Nahrungsmittelexposition

Bei Patienten mit einer Allergie können bei Kontakt mit dem entsprechenden Allergen allergische Symptome auftreten, welche insbesondere bei Erdnussallergie lebensbedrohlich sein können. Das Ziel einer Allergen-Immuntherapie ist es, Symptomen infolge von Kontakt mit dem Allergen vorzubeugen. Symptomfreiheit bei einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss ist daher ein zentrales Therapieziel.

Die Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Nahrungsmittelexposition wurde in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen klinischen Studien mittels *DBPCFC* anhand folgender Operationalisierungen untersucht:

- Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*
- Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC*

Zur Simulation einer versehentlichen Nahrungsmittelexposition wurde in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen klinischen Studien eine *DBPCFC* durchgeführt. Die Methodik und deren Eignung wurde bereits unter dem Endpunkt *Desensibilisierung gegenüber Erdnuss* detailliert beschrieben.

Im Beratungsgespräch 2020 erklärte der G-BA sowohl Symptomreduktion als auch das Erreichen von Symptomfreiheit als patientenrelevant (2). Darüber hinaus wurde die *DBPCFC* als Modell zur Imitation einer Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen akzeptiert (2). Die Einstufung der Schweregrade erfolgte dabei nach den in der Wissenschaft etablierten PRACTical ALLergy (PRACTALL, Verbund EAACI und AAAAI) Leitlinien (2, 8). Da zu Beginn aller zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien zur Wirksamkeit kein Studienteilnehmer die Simulation einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss symptomfrei überstand, stellt eine symptomfreie *DBPCFC* für alle Patienten einen patientenrelevanten Unterschied im Vergleich zur Situation vor der AR101-Therapie dar.

Das Erreichen einer Toleranzschwelle von 100 mg Erdnussprotein reduziert das alltägliche Risiko einer allergischen Reaktion für Erdnussallergiker auf klinisch sinnvolle Weise (13-16). Mit Ausnahme weniger Patienten in ARC010, erlitten alle Patienten bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger zu Beginn der jeweiligen Studie eine allergische Reaktion. Daher wurde in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien das Erreichen von Symptomfreiheit bei einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss zusätzlich bei dieser relevanten Schwelle von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* untersucht.

Das Erreichen von Symptomfreiheit bei einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss ist daher patientenrelevant und wurde adäquat erhoben (2).

4. Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC*

Die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC* wurde in den für den Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien wie folgt erfasst:

- Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC*

Bei Patienten mit Erdnussallergie können bei Kontakt mit Erdnuss anaphylaktische Reaktionen auftreten. Diese anaphylaktischen Reaktionen können lebensbedrohlich sein und erfordern gemäß AMWF Leitlinie eine Behandlung mit Adrenalin (17). Der Schweregrad dieser allergischen Reaktionen lässt sich allerdings bei einer Erdnussallergie nicht vorhersagen und variiert; die ausgelösten Symptome können sowohl mild, aber auch lebensbedrohlich sein (54-56). Der Einsatz von Antihistaminika und Steroiden wurde nicht in die Erhebung einbezogen, da diese zur Behandlung leichterer Symptome eingesetzt werden, obwohl eine Behandlung mit Adrenalin aufgrund einer möglichen Progression der Symptome empfohlen ist (17). Während der Screening- und Exit-*DBPCFC* wurde Adrenalin als Notfallmedikation zur Behandlung etwaiger Symptome nach Ermessen des behandelnden Arztes verwendet. Da das Auftreten milder Symptome oftmals keine Behandlung mit Adrenalin erfordert, ist die Verwendung von Adrenalin ein direkter Indikator für die besondere Schwere der Reaktion (45, 57).

Da versehentlicher Kontakt mit Erdnuss oft unwissentlich geschieht und direkt zu allergischen Reaktionen führt, werden Erdnussallergikern in Notfallsets Adrenalin-Autoinjektoren zur Selbstbehandlung zur Verfügung gestellt. Die Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen mit Adrenalin-Autoinjektoren führt aufgrund seiner Invasivität zu einer hohen Bürde für den Patienten und dessen soziales Umfeld. Insbesondere für Kinder konnte zusätzlich zur Angst vor schweren Reaktionen auch gezeigt werden, dass der notwendige Einsatz eines Adrenalin-Autoinjektors trotz Schulung sich negativ auf die Lebensqualität auswirkt (51, 52). Zudem sind nicht nur Betroffene sondern auch Betreuer oft nicht geschult oder fühlen sich nicht sicher im Umgang mit Notfallmedikamenten (18). Der Einsatz von Antihistaminika und Steroiden stellt keine zusätzliche Belastung durch Verwendung eines Autoinjektors dar.

Die Verwendung von Adrenalin in einer Simulation einer versehentlichen Nahrungsmittelexposition ist daher ein patientenrelevanter Faktor, da er die besondere Schwere der allergischen Reaktion sowie die zusätzliche Belastung der Patienten durch die Verwendung eines Autoinjektors an sich widerspiegelt. Eine Reduktion der Anzahl an notwendigen Behandlungen mit Adrenalin nach versehentlicher Exposition mit dem Allergen ist daher von besonderem Interesse für den Patienten sowie dessen soziales Umfeld und entspricht insbesondere für Kinder einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität gemäß SGB V § 35b.

5. Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen

Die Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen wurde wie folgt erfasst:

- Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen

Allergische Symptome im Zusammenhang mit Erdnuss als auslösendes Allergen sind vom G-BA bereits als patientenrelevant bestätigt worden (1, 2).

Aufgrund des Fehlens einer zugelassenen Therapieoption für die Behandlung ihrer Erkrankung, bleibt Erdnussallergikern lediglich die strikte Vermeidung von Erdnuss im Alltag. Diese derzeit einzig mögliche Strategie erweist sich allerdings leider nicht als ausreichend. Eine Studie an Kindern mit Erdnussallergie in Deutschland zeigte, dass trotz einer strengen Erdnusskarenz immer noch schwere anaphylaktische Reaktionen unvorhersehbar auftreten (44). Dies wird auch durch Daten aus dem Anaphylaxie Register der DACH-Region (Deutschland, Österreich und der Schweiz) gestützt: die Erdnussallergie ist die häufigste Ursache für schwere anaphylaktische Reaktionen bei Lebensmittelallergien (45, 55).

In der *DBPCFC* wird eine versehentliche Exposition mit Erdnuss im Alltag unter Aufsicht simuliert. Da allerdings alle Patienten innerhalb der zum Nachweis des Nutzens von AR101 herangezogenen Studien eine strenge erdnussvermeidende Diät hielten, spiegelt das Auftreten von allergischen Reaktionen während des Behandlungszeitraums aufgrund von versehentlichem Kontakt mit Erdnuss daher direkt das typische Leben eines Erdnussallergikers wider, bei dem allergische Reaktionen nach Erdnusskontakt trotz Karenz auftreten. Mit zunehmender Desensibilisierung nimmt ein Patient eine versehentliche Exposition mit Erdnussallergenen nicht mehr als solche wahr, da er anstelle von einer schwereren Reaktion, die ggf. eine Behandlung erfordern würde, keine oder nur marginale Symptome entwickelt. Allergische Symptome im Zusammenhang mit Erdnuss als auslösendes Allergen sind vom G-BA als patientenrelevant bestätigt worden (1, 2). Daher ist die Untersuchung der Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss eine adäquate Möglichkeit, den Nutzen einer Erdnuss-Immuntherapie zu bestimmen. Eine Reduktion dieser Inzidenz stellt für Betroffene eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und damit einen direkten patientenrelevanten Nutzen dar.

Zusätzlich zu den Symptomen *per se* führt die Angst vor eben jenen potenziell lebensbedrohlichen allergischen Reaktionen bei Betroffenen zu einer erheblichen Reduktion der Lebensqualität (28-31, 34). Das Demonstrieren einer Reduktion in tatsächlich auftretenden allergischen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss stellt daher für Patienten mit Erdnussallergie und insbesondere für Erdnuss-allergische Kinder und deren Eltern/Betreuer eine relevante Größe dar, um ihnen die Angst zu nehmen und die dadurch eingeschränkte Lebensqualität langfristig zu verbessern.

6. Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks

Im Jahr 2016 bestimmte der G-BA explizit das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks als patientenrelevant (1). Dies wurde im zweiten Beratungsgespräch im Jahr 2020 vom G-BA nochmals bestätigt (2). Daher wird die Häufigkeit eines anaphylaktischen Shocks, unabhängig zur Studienmedikation, in allen Phasen der Behandlung dargestellt:

- Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks (unabhängig zur Studienmedikation)

Der Kontakt zu Erdnuss kann bei Erdnussallergikern zu anaphylaktischen Reaktionen verschiedener Schweregrade führen, bis hin zum anaphylaktischen Schock. Ein anaphylaktischer Schock ist eine anaphylaktische Reaktion, welche durch ein lebensbedrohliches Herz-Kreislauf-Versagen gekennzeichnet ist (17) und wurde bereits vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt definiert (1). Ein Herz-Kreislauf-Versagen, entweder durch direkten Einfluss auf das Herz oder als Folge der mikrozirkulatorischen Dysfunktion mit Schock ist neben der Atemwegsobstruktion der häufigste Grund für einen tödlichen Ausgang einer anaphylaktischen Reaktion (17, 58).

Eine Reduktion der Häufigkeit lebensbedrohlicher allergischer Reaktionen stellt ein patientenrelevantes Therapieziel für Erdnussallergiker dar. Das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks als lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktion mit Herz-Kreislauf-Versagen ist daher hochgradig patientenrelevant (1, 2).

7. Modulierung des Immunsystems

AR101 ist das erste zugelassene Medikament, dass eine Erdnussallergie im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie kausal behandelt. Das Ziel dieser Behandlung ist es, einen Zustand der klinisch relevanten Desensibilisierung durch eine Modulierung des Immunsystems zu erreichen und aufrechtzuerhalten.

Erdnussallergie ist eine IgE-vermittelte Typ-I-Überempfindlichkeitsreaktion des Immunsystems auf Erdnussallergene. Während das Vorhandensein von Erdnuss-spezifischen IgE-Antikörpern allein nicht ausreicht, um eine gesicherte Allergiediagnose zu stellen, können jedoch allergische Reaktionen auf Erdnuss nur bei Vorhandensein allergen-spezifischer IgE-Antikörper auftreten, der Patient muss also sensibilisiert sein (59). Der Nachweis einer derartigen Sensibilisierung kann mittels erhöhter Konzentration an Erdnuss-spezifischen IgE-Antikörpern oder einem positiven Hautpricktest erfolgen. Eine Allergen-Immuntherapie zielt auf eine Reduktion dieser Sensibilisierung durch eine Modulierung des Immunsystems ab, um die Häufigkeit und Symptomschwere allergischer Reaktionen zu reduzieren.

Diese Modulierung des Immunsystems wurde in den klinischen Studien zur Nutzenbewertung von AR101 anhand von verschiedenen immunologischen Parametern untersucht:

- Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration
- Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration
- Veränderungen des Quaddeldurchmessers im Pricktest

Veränderung der Erdnuss-spezifischen IgE und IgG4-Konzentration

Allergische Symptome wurden vom G-BA bereits als patientenrelevante krankheitsbedingte Endpunkte bei Erdnussallergie bestätigt (1, 2). Da es sich um eine meist lebenslange Erkrankung handelt, ist nicht nur die die Reduktion dieser Symptome *per se*, sondern auch die Reduktion des Risikos eins Auftretens und des Schweregrades allergischer Symptome bei Kontakt mit Erdnuss für den Patienten direkt relevant (60).

Für einen Erdnussallergiker gilt generell: je höher der Anteil an Erdnuss-spezifischen IgE-Antikörpern im Blut ist, desto höher ist die Sensibilisierung und damit die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Erdnussallergie (26, 61-64). Bei Vorliegen einer Erdnuss-spezifischen Ara h 2 IgE-Konzentration von > 14,4 kUA/L wird beispielsweise eine 90%ige Wahrscheinlichkeit für eine positive Nahrungsmittelprovokation mit Erdnuss vorhergesagt (61). Daher demonstriert eine Abnahme der Konzentration an Erdnuss-spezifischen IgE-Antikörpern, z.B. im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie, eine Reduktion der Wahrscheinlichkeit für eine allergische Reaktion bei Kontakt mit Erdnuss (65).

Darüber hinaus haben auch andere Antikörper einen Effekt auf die Ausprägung der Krankheit. IgG4-Antikörper wirken entgegengesetzt zu IgE und haben eine eher entzündungshemmende Wirkung (66-69). Hier lässt sich also ein im Vergleich zu den IgE Antikörpern entgegengesetzter Zusammenhang der Antikörperkonzentration und der Ausprägung der Allergie erkennen. Diese immunologischen Biomarker wurden auch als Risikofaktoren für schwere Symptome herangezogen (69). Eine Änderung der Konzentration Erdnuss-spezifischer IgE- und IgG4-Antikörper im Blut im Rahmen einer Immuntherapie gibt demzufolge Aufschluss über den Verlauf der Desensibilisierung. Der Therapieerfolg entspricht etwa einem langfristigen Absinken der Konzentration an Erdnuss-spezifischen IgE Antikörpern im Serum des Patienten. Insbesondere in der frühen Phase der Behandlung ist allerdings zunächst mit einem transienten Anstieg der IgE-Konzentration zu rechnen. Mehrere klinische Studien zu oraler Immuntherapie mit Erdnuss haben gezeigt, dass der Erdnuss-spezifische IgE-Spiegel während der Dosissteigerungsphase der Behandlung als Folge der Stimulation des Immunsystems zunächst ansteigt, bevor er mit fortschreitender Erhaltungstherapie langfristig sinkt. Gleichzeitig wurde gezeigt, dass der Erdnuss-spezifische IgG4-Spiegel im Laufe der Behandlung in einer Erdnuss OIT ansteigt. Langfristig äußert sich demzufolge eine erfolgreiche Desensibilisierung in einer Erdnuss OIT als eine Abnahme der Erdnuss-spezifischen IgE- und Zunahme der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration (19-24).

Erdnussallergiker leiden sowohl unter allergischen Reaktionen als auch erheblich unter der Angst davor, diese Reaktionen zu erleiden (28, 41). Die Veränderung an Erdnuss-spezifischen IgE- und IgG4-Antikörpern im Serum zeigt die Reduktion des Risikos für eine allergische Reaktion im Rahmen einer erfolgreichen Immunmodulation durch die Behandlung mit AR101 (61). Allergische Symptome wurden vom G-BA bereits als patientenrelevante krankheitsbedingte Endpunkte bei Erdnussallergie bestätigt (1), sodass auch die Reduktion des Risikos, diese Symptome zu erleiden, als patientenrelevant angesehen wird.

Veränderungen des Quaddeldurchmessers im Pricktest

Der Pricktest ist das bevorzugte Hauttestverfahren zum Nachweis einer Sensitivität bei Nahrungsmittelallergien. Dabei wird ein Extrakt des Allergens mit einer Nadel in die Epidermis des Patienten gedrückt und der Durchmesser der lokal als allergische Reaktion auftretenden Quaddel nach einer definierten Zeit gemessen und mit einer Negativkontrolle (Glycerin/Kochsalzlösung) verglichen. Daher stellt der Pricktest eine Art epikutane Provokationstestung dar und bildet die lokal auftretende allergische Reaktion direkt für den Patienten bemerkbar ab. Allergische Reaktionen der Haut wurden vom G-BA in den Beratungsgesprächen 2016 und 2020 als für Erdnussallergiker patientenrelevante krankheitsbedingte Endpunkte bestätigt (1, 2).

Für Patienten mit Erdnussallergie hat der Pricktest hohe diagnostische Sensitivität, da ein negativer Pricktest eine Erdnussallergie mit großer Sicherheit ausschließt (3, 26, 63). Zudem ist eine Korrelation zwischen dem Quaddeldurchmesser im Pricktest und einer positiven oralen Provokation auf Erdnuss unstrittig: Je größer der Quaddeldurchmesser, desto wahrscheinlicher ist eine orale Nahrungsmittelprovokation mit Erdnuss positiv (3, 25, 26, 63). Ein Großteil der Studien, die diesen Zusammenhang untersuchten, weisen darauf hin, dass ein Patient mit einem Quaddeldurchmesser im Pricktest von ≥ 8 mm mit einer 95%igen Wahrscheinlichkeit in einer Nahrungsmittelprovokation auf Erdnuss positiv reagieren würde (25, 26). Der Quaddeldurchmesser im Pricktest ist daher ein hochrelevanter Biomarker zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten allergischer Reaktionen bei Kontakt mit Erdnuss allgemein sowie deren Schweregrad auf der Haut (65). Der Quaddeldurchmesser im Pricktest gibt daher als Provokationstestung direkt Aufschluss über das Sensibilisierungsniveau des Patienten, d.h. das Risiko, bei Kontakt mit Erdnuss eine allergische Reaktion zu erleiden, und dient daher als patientenrelevante Größe.

Zusammenfassend demonstriert eine Reduktion des Quaddeldurchmesser im Pricktest einen verbesserten Gesundheitszustand der Patienten durch a) die direkte Reduktion der vom G-BA als patientenrelevant bestätigten allergischen Symptome der Haut (1) sowie durch b) ein reduziertes Risiko für jene allergischen Reaktionen durch eine als verringert nachgewiesene Sensitivität (25, 26).

II. Lebensqualität

8. Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität - FAQLQ

Ein wesentliches Therapieziel einer Erdnuss OIT ist die Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit Erdnussallergie. Eine Verbesserung der Lebensqualität stellt gemäß SGB V § 35b einen Patientennutzen dar.

Die Nahrungsmittel-spezifische Lebensqualität wurde in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien wie folgt untersucht:

- Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität – FAQLQ (*Food Allergy related Quality of Life Questionnaire*)

Methodik

Die Lebensqualität soll in klinischen Studien mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst werden. Dazu erhielten die Probanden je nach Altersgruppe eine geeignete Form des FAQLQ-Fragebogens: 8 - 12 Jahre und 13 - 17 Jahre (70, 71). Zusätzlich erhielten die Eltern des Probanden einen FAQLQ in der *parent form*, ebenfalls nach Altersgruppe des Kindes: 4 - 12 Jahre und 13 - 17 Jahre (72, 73). Die unterschiedlichen Formen des FAQLQ wurden in Patienten mit Nahrungsmittelallergie validiert, wobei ein großer Teil der Patienten in den Validierungsstudien eine Erdnussallergie hatte (~25 - 50 %) (70-73). Da die Auswirkungen von verschiedenen Nahrungsmittelallergien auf Patienten grundlegend vergleichbar sind, sind die FAQLQ Fragebögen als geeignete und valide Instrumente für die untersuchte Population zu beurteilen.

Sowohl dem FAQLQ für Kinder (8 - 12 Jahre) als auch dem für Teenager (13 - 17 Jahre) wurde eine gute Konstruktvalidität sowie Konvergenz- und Diskriminanzvalidität nachgewiesen. Zudem zeigten beide Formen eine exzellente Test-Retest-Reliability (70, 71, 74). Zudem wurde die longitudinale Validität aller Formen des FAQLQ bestätigt (75). Die FAQLQ Formen für die Eltern der Kinder (4 - 12 Jahre) bzw. Teenager (13 - 17 Jahre) mit Erdnussallergie wurden ebenfalls ausgiebig validiert. Beide Formen zeigten hervorragende Test-Restest-Reliability sowie longitudinale Validität (72, 73). Als minimale klinisch relevante Änderung (MID) wurde ein Wert von 0,5 bestimmt (73).

Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in klinischen Studien zur Erdnussallergie ist jedoch mit einigen Schwierigkeiten verbunden. Die Erdnussallergie (sowie andere Nahrungsmittelallergien) ist insofern einzigartig, dass es sich um eine weitgehend asymptomatische Erkrankung handelt, die nur bei Allergen-Exposition des Patienten verheerende und lebensbedrohliche Folgen haben kann. Die Lebensqualität der Betroffenen wird hier nicht durch tägliche Symptome bestimmt, die eine direkte Wahrnehmung von Veränderungen des Gesundheitszustands durch die Patienten ermöglichen würde, sondern vielmehr durch die Wahrnehmung des Patienten in Bezug auf das für ihn oder sie empfundene bestehende Risiko des Auftretens einer Anaphylaxie nach Allergenkontakt. Daher sind bei verblindeten Studien keine signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität der Patienten durch die Behandlung zu erwarten, da die Patienten hinsichtlich ihres Desensibilisierungsniveaus und damit ihres Anaphylaxierisikos verblindet sind. Ein signifikant positiver Effekt auf die Lebensqualität ist demnach erst zu erwarten, wenn die Betroffenen etwa durch einen Provokationstest oder durch Entblindung eine für sie empfundene Desensibilisierung erleben. Dies lässt sich durch den Vergleich verblindeter und offener klinischer Studien zu oralen Immuntherapien in der Literatur belegen, in welcher sich das Muster einer bedeutenden Verbesserung der Lebensqualität in verblindeten Studien erst nach Entblindung beobachten ließ (35, 36). Im Gegensatz dazu wurden in einer kürzlich durchgeführten offenen kontrollierten OIT Studie signifikante Verbesserungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bereits zum Start der Erhaltungsphase, d. h. in einem früheren Stadium der Behandlung gemessen – mit anhaltenden Verbesserungen im Rahmen der weiteren Erhaltungstherapie (37). Eine offenes Studiendesign entspricht hier eher der klinischen Realität. Aus den genannten Gründen ist davon auszugehen, dass es im Rahmen einer verblindeten OIT Studie zu Erdnussallergie aufgrund des Maskierungseffekts

zu geringeren berichteten positiven Effekten hinsichtlich der Lebensqualität kommen kann, als in einem realen Behandlungskontext zu erwarten wäre.

Patientenrelevanz

Die Last der strikten Erdnussvermeidung und die ständige Angst vor systemischen Reaktionen beeinträchtigen die Lebensqualität von Erdnussallergikern und Angehörigen erheblich (27). Dies umfasst vor allem Einschränkungen bei Alltags- und der Freizeitaktivitäten, sowie bei der Zubereitung von Mahlzeiten oder Änderungen von Essgewohnheiten. Insbesondere Kinder mit Erdnussallergie sind stark eingeschränkt; sie dürfen nicht mehr an Aktivitäten wie Geburtstagsfeiern und Schulausflügen teilnehmen oder es ist ihnen unangenehm, andere mit ihren Ernährungseinschränkungen belasten zu müssen (32, 76, 77). Erdnussallergiker müssen zudem ständig auf schwere Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnüssen vorbereitet sein, wodurch ein Großteil der Patienten mit Erdnussallergie und deren Familien regelmäßig unter Ängsten leidet (28-34). Selbst bei lediglich einer vermuteten Lebensmittelallergie vor der eigentlichen klinischen Diagnose war das Angstniveau bei den Eltern signifikant höher als bei jenen, bei welchen gerade eine chronische Erkrankung diagnostiziert worden war (78).

Die kurzem durchgeführte APPEAL-Studie über die Auswirkungen einer Erdnussallergie auf Kinder, Jugendliche, Erwachsene und deren Betreuer in Deutschland ergab, dass über 85 % der Patienten sich durch ihre Allergie in ihrem täglichen Leben beeinflusst sehen (18). Ein Großteil der Befragten berichtete von Unsicherheit (86 %) und Stress (88 %); über ein Drittel bewertete diese Einschränkungen als stark. Zusätzlich zu der eigentlichen Angst der Patienten und der permanenten Notwendigkeit einer akribischen Planung und Achtsamkeit im Alltag berichteten viele Teilnehmer zudem von sozialer Ausgrenzung, dem Gefühl der Andersartigkeit und sogar Mobbing. Nach Angaben der Befragten fühlten sich 65 % aufgrund der Erdnussallergie isoliert, davon 19 % häufig oder sehr häufig (18). Darüber hinaus kann die Erdnussallergie sich auch negativ auf das Berufsleben auswirken. Ein Drittel der erwachsenen deutschen Teilnehmer der APPEAL Studie (selbst betroffene Erdnussallergiker und Eltern betroffener Kinder) fühlte sich durch die Erdnussallergie beruflich eingeschränkt.

Ein wesentliches Therapieziel einer Erdnuss OIT ist es daher, die stark reduzierte Lebensqualität von Erdnussallergikern zu verbessern und ihnen ein besseres Leben zu ermöglichen. Zusammenfassend entspricht der etablierte und validierte FAQLQ Fragebogen einem geeigneten Instrument, um diese vom Patienten berichtetet Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität direkt zu erfassen. Direkt vom Patienten berichtete Lebensqualität gilt gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV, G-BA Verfahrensordnung und IQWiG-Methodenpapier als patientenrelevant.

9. **Wahrgenommenes Risiko durch die eigenen Erdnussallergie - FAIM**

Ein wesentliches Therapieziel ist es, den Patienten und deren sozialem Umfeld durch Desensibilisierung nicht nur vor tatsächlichen Reaktionen zu schützen, sondern auch das eigens wahrgenommene Risiko durch der Erdnussallergie und die daraus resultierende Angst,

angesichts der Unvorhersehbarkeit der Reaktion und der Symptomschwere, zu verringern. Eine Verbesserung der Lebensqualität stellt gemäß SGB V § 35b einen Patientennutzen dar.

Dieses wahrgenommene Risiko wird in den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien wie folgt erfasst:

- Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie - FAIM (*Food Allergy Independent Measure*)

Methodik

Der FAIM-Fragebogen enthält Fragen, die sich auf die vom Kind wahrgenommene Erwartung der Wahrscheinlichkeit einer zufälligen Exposition des Allergens und dessen, was nach dieser zufälligen Exposition passieren wird, beziehen. Außerdem beinhalten sie Fragen, die die wahrgenommene Schwere der Krankheit widerspiegeln. Der FAIM existiert je nach Altersgruppe in einer angepassten Form, sowohl für Probanden (Kinder: 8 - 12 Jahre, Teenager: 13 - 17 Jahre) als auch für deren Eltern (Kinder: 4 - 12 Jahre, Teenager: 13 - 17 Jahre). Die unterschiedlichen Formen des FAIM zeigten eine gute Gesichtsvalidität, Relevanz und Test-Retest-Reliability (75, 79). Die Validierungsstudien wurden in Patienten mit Nahrungsmittelallergie durchgeführt, wobei ein großer Teil der Patienten eine Erdnussallergie hatte (25 - 30 %) (79). Da die Auswirkungen von verschiedenen Nahrungsmittelallergien auf Patienten grundlegend vergleichbar sind, können die FAIM Fragebögen als geeignete und valide Instrumente für die untersuchte Population gesehen werden.

Grundsätzlich wird bezüglich der Erhebung der Lebensqualität auf dem Absatz zur Methodik im vorherigen Abschnitt zum FAQLQ verwiesen: Aus den dort genannten Gründen ist davon auszugehen, dass es im Rahmen einer verblindeten OIT Studie zu Erdnussallergie aufgrund des Maskierungseffekts zu geringeren berichteten positiven Effekten hinsichtlich der Lebensqualität kommen kann, als in einem realen Behandlungskontext zu erwarten wäre.

Patientenrelevanz

In Deutschland treten trotz einer strengen Erdnusskarenz bei erdnussallergischen Kindern immer noch unvorhersehbar schwere anaphylaktische Reaktionen auf (44, 45). Zusätzlich zu diesen anaphylaktischen Reaktionen *per se*, leiden Menschen mit Erdnussallergie und deren Umfeld massiv unter der ständigen Angst vor lebensbedrohlichen Reaktionen (32, 76, 77). Selbst bei einer lediglich vermuteten Lebensmittelallergie vor der eigentlichen klinischen Diagnose war das Angstniveau bei den Eltern signifikant höher als bei jenen, bei welchen gerade eine chronische Erkrankung diagnostiziert worden war (78).

In der in Deutschland durchgeführten APPEAL Studie schilderten viele Befragte ihre Sorge und Angst vor einer potenziellen Exposition mit Erdnuss (18): Die am häufigsten angegebenen Situationen waren gesellschaftliche Anlässe (91 %), im Urlaub (85 %), in der Schule/Hochschule/Universität (76 %) sowie in öffentlichen Verkehrsmitteln (55 %). Dass selbst gesellschaftliche Anlässe ohne Speisen bei 45% der Teilnehmer Besorgnis hervorriefen, verdeutlicht die prekäre Situation, in welcher sich Betroffene mit

Erdnussallergie befinden. Das Ausmaß dieser Ängste überstieg in einer anderen Erhebung selbst die von Kindern mit insulinabhängigem Diabetes (28). Diese Ängste vor Kontakt mit Erdnussspuren und den resultierenden Reaktionen basieren vor allem auf der Tatsache, dass eine strenge Erdnussvermeidung in Deutschland nicht ausreichend vor allergischen Reaktionen aufgrund von versehentlichem Kontakt mit Erdnussallergenen schützt.

Die Angst vor lebensbedrohlichen Reaktionen aufgrund von versehentlichem Kontakt mit Erdnuss gründet dabei auch auf der Unvorhersehbarkeit der Schwere einer Reaktion. Verschiedene Faktoren und Umstände können den individuellen Schwellenwert für allergische Reaktionen auf Erdnüsse maßgeblich reduzieren, was zu einer schwerwiegenden Reaktion führen kann (56, 80). Dazu gehören komorbide Erkrankungen (wie Asthma, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, systemische Mastozytose) und/oder das gleichzeitige Auftreten anderer Kofaktoren (wie Schlafentzug, heißes Duschen, Bewegung, Alkoholkonsum, Menstruation, Viruserkrankungen und die Einnahme von nichtsteroidalen entzündungshemmenden Medikamenten) (55, 56, 81, 82).

Der FAIM ist ein etabliertes und validiertes Instrument zur patientenberichteten Erfassung, der die Wahrnehmung des Schweregrads der Erdnussallergie und das dadurch empfundene Risiko für anaphylaktische Reaktionen widerspiegelt. Die direkt vom Patienten berichtete Angst und Anspannung aufgrund seiner Erkrankung gilt gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV, G-BA Verfahrensordnung und IQWiG-Methodenpapier als patientenrelevant.

III. Sicherheit

10. Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten

Die Darstellung von unerwünschten Ereignissen ist Bestandteil aller Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V und wird daher gemäß Dossiervorlage im Abschnitt der Sicherheitsendpunkte durchgeführt:

- Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten, sowie nach SOC und PT))
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten (Gesamtraten, sowie nach SOC und PT)
- Nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)
- Nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten (Gesamtraten)

Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Die Erfassung von Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit ist integrer Bestandteil aller Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V. Die unerwünschten und schwerwiegenden

unerwünschten Ereignisse sowie die unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, wurden innerhalb der unterschiedlichen Behandlungsphasen gemäß internationalen Standards mittels MedDRA CTCAE Kodierung erfasst und, gemäß den Anforderungen des G-BA, je nach Häufigkeit in der untersuchten Population nach Systemorganklasse (SOC) bzw. Preferred Term (PT) ausgewertet und dargestellt.

Nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse, nicht erkrankungsbezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Die Darstellung von unerwünschten Ereignissen ist Bestandteil aller Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V und wird daher gemäß Dossiervorlage im Abschnitt der Sicherheitsendpunkte durchgeführt. Gleichwohl wird auf die Besonderheit erkrankungsbezogener unerwünschter Ereignisse (siehe nachfolgender Endpunkt) bei der Behandlung einer Erdnussallergie mit einer Immuntherapie verwiesen. Dem Patienten wird das Allergen verabreicht, gegen welches er allergisch ist. Dieses standardmäßige Vorgehen in einer Allergen-Immuntherapie führt dazu, dass insbesondere zu Beginn der Therapie erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse in Form von allergischen Reaktionen auftreten können, die in Frequenz und Intensität im Laufe der Behandlung abnehmen. Diese Ereignisse sind Manifestationen der Grunderkrankung einer Erdnussallergie und sind daher im eigentlichen Sinne Teil der Wirksamkeitsanalyse.

Daraus folgt, dass im Kern lediglich die nicht erkrankungsbezogenen unerwünschten Ereignisse die unerwünschten Ereignisse von Interesse darstellen. Diese wurden daher in separater Form analysiert und im Dossier dargestellt. Damit wird den Vorgaben des G-BA gefolgt, der im Beratungsgespräch 2020 die Notwendigkeit und für diese Behandlung besondere Bedeutung der Darstellung unerwünschter Ereignisse, bei denen erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse nicht miteinbezogen sind, herausstellte (2). Wie in der aktuellen Dossiervorlage des G-BA vorgegeben, werden die die nicht erkrankungsbezogenen unerwünschten Ereignisse im Dossier als Gesamtraten dargestellt.

11. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Gemäß G-BA Dossiervorlage, sollen a priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse als Bestandteil aller Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V dargestellt werden. Daher werden die nachfolgenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse im Abschnitt Sicherheit dargestellt. Gleichwohl wird auf die Besonderheit erkrankungsbezogener unerwünschter Ereignisse bei der Behandlung einer Erdnussallergie mit einer Immuntherapie verwiesen: Dem Patienten wird das Allergen verabreicht, gegen welches er allergisch ist. Dieses standardmäßige Vorgehen in einer Allergen-Immuntherapie führt dazu, dass insbesondere zu Beginn der Therapie erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse auftreten können, die in Frequenz und Intensität im Laufe der Behandlung abnehmen. Diese Ereignisse sind Manifestationen der Grunderkrankung einer Erdnussallergie und sind daher im eigentlichen Sinne Teil im der Wirksamkeitsanalyse. Da a priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse allerdings Bestandteil der

Sicherheitsanalyse aller Nutzenbewertungen gemäß G-BA Dossiervorlage sind, werden diese dementsprechend dargestellt. Es wurden folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien präspezifiziert und erfasst:

- Hypersensitivität
- Anaphylaktische Reaktion
- Gastrointestinale Symptome
- Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen
- Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation

Hypersensitivität

Da Patienten mit Erdnussallergie mit Erdnussallergenen behandelt wurden, waren UEs im Sinne von Hypersensitivitätsreaktionen (= allergische Reaktionen) insbesondere zu Beginn der Behandlung wahrscheinlich. Hypersensitivitätsreaktionen sind von besonderem Interesse, da die Frequenz und der Schweregrad dieser Reaktionen Aufschluss auf den Therapieerfolg geben.

Alle allergischen Reaktionen wurden als therapieassoziiert bewertet, sofern sie in zeitlichem Zusammenhang zu der Aufnahme des Studienprodukts standen. Die Unterteilung der Schweregrade wurde für Hypersensitivitäts-UEs während des Behandlungszeitraums mittels CoFAR (Consortium for Food Allergy Research) durchgeführt (83). Diese Ereignisse sind als Manifestationen der Grunderkrankung einer Erdnussallergie im eigentlichen Sinne Teil der Wirksamkeitsanalyse. Da sie allerdings a priori als Sicherheitsendpunkte definiert und somit vom G-BA gemäß Dossiervorlage bei den unerwünschten Ereignissen dargestellt werden sollen, wurde diese Vorgehensweise beibehalten.

Die Erfassung von Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit ist Bestandteil aller Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V.

Anaphylaktische Reaktionen

Die Begriffe „systemische allergische Reaktion“ und „anaphylaktische Reaktion“ wurden synonym für Ereignisse von allergischen Reaktionen verwendet, die unabhängig vom Schweregrad mehr als ein Körpersystem betreffen. Diese allergischen Reaktionen sind hochgradig patientenrelevant (2).

In den klinischen AR101-Studien wurde eine modifizierte Version der Sampson-Kriterien (10) zur Diagnose anaphylaktischer Reaktionen/von Anaphylaxie verwendet, um eine genaue Charakterisierung des gesamten Spektrums systemischer allergischer Reaktionen zu ermöglichen und alle potenziellen Fälle von Multiorgan-Allergiereaktionen, unabhängig vom Schweregrad, in die Beurteilung einzuschließen. Hierdurch konnten untersuchende Studienärzte alle Ereignisse systemischer allergischer Reaktionen als anaphylaktische Reaktionen/Anaphylaxie diagnostizieren, auch wenn die Ereignisse vielleicht nicht schwerwiegend oder lebensbedrohlich waren (10, 84). In den klinischen Studien von AR101

zeichneten die Untersucher alle systemischen allergischen Reaktionen (d. h. konsistent mit dem vom MedDRA bevorzugten Terminus „anaphylaktische Reaktion“) als Anaphylaxie, ungeachtet des Schweregrads oder Auslösers, auf. Über alle Ereignisse systemischer allergischer Reaktionen wurde ungeachtet des Schweregrades oder Auslösers berichtet.

Der Begriff systemische allergische Reaktion (= anaphylaktische Reaktion) spiegelt jedoch nur teilweise die Schwere dieser allergischen Reaktionen, und damit die Kriterien für die Einstufung der Schwere anaphylaktischer Reaktionen nach EAACI wider. Daher wurden diese Reaktionen anhand des Klassifizierungsschemas systemischer allergischer Reaktionen nach (9) in verschiedene Schweregrade unterteilt. Schwere anaphylaktische Reaktionen als anaphylaktische Reaktionen des Stadiums 3 nach (9) wurden darüber hinaus als Anaphylaxie definiert. Diese Darstellung der Klassifikation der Symptomschwere systemischer allergischer Reaktionen hat der G-BA im Beratungsgespräch vom 27.02.2020 als plausibel und patientenrelevant erachtet (2).

Anaphylaktische Reaktionen auf Erdnuss sind als Manifestationen der Grunderkrankung einer Erdnussallergie im eigentlichen Sinne Teil der Wirksamkeitsanalyse. Da sie allerdings a priori als Sicherheitsendpunkte definiert und somit vom G-BA gemäß Dossiervorlage bei den unerwünschten Ereignissen dargestellt werden sollen, wurde diese Vorgehensweise beibehalten. Die Erfassung von Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit ist Bestandteil aller Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V.

Gastrointestinale Symptome

Obwohl Nahrungsmittelallergiker nicht nur durch orale Aufnahme, sondern auch durch Exposition des Allergens z.B. über Hautkontakt allergisch reagieren können (85), wird AR101 lediglich oral verabreicht – dem natürlichsten Weg der Aufnahme eines Nahrungsmittelallergens. Daher ist das Auftreten von UEs im Gastrointestinaltrakt der Patienten bei Einnahme der Studienmedikation von besonderem Interesse. Diese Ereignisse sind als Manifestationen der Grunderkrankung einer Erdnussallergie im eigentlichen Sinne Teil der Wirksamkeitsanalyse. Da sie allerdings a priori als Sicherheitsendpunkte definiert und somit vom G-BA gemäß Dossiervorlage bei den unerwünschten Ereignissen dargestellt werden sollen, wurde diese Vorgehensweise beibehalten. Gastrointestinale UEs wurden gemäß internationalen Standards mittels MedDRA CTCAE Kodierung erfasst und, gemäß den Anforderungen des G-BA, je nach Häufigkeit in der untersuchten Population nach Systemorganklasse (SOC) bzw. Preferred Term (PT) ausgewertet und dargestellt. Die Erfassung von Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit ist Bestandteil aller Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V.

Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen

Das Ziel der kontinuierlichen Behandlung mit AR101 ist es, einen Zustand der klinisch relevanten Desensibilisierung gegen Erdnuss zu induzieren und aufrechtzuerhalten. Im Alltag äußert sich dieser Zustand über eine Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Symptomen aufgrund von versehentlichem Kontakt mit Erdnuss. Patienten mit Erdnussallergie haben

allerdings oft weitere Allergien. Trotz sorgfältiger Karenz von Erdnuss und anderen allergieauslösenden Nahrungsmitteln durch alle an der Studie beteiligten Personen kam es zu versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. Dies spiegelt den Alltag der Patienten wider. Daher wurden während des Behandlungszeitraums alle Expositionen gegenüber Nahrungsmittelallergenen, gegen welche der individuelle Patient allergisch war, sowie eine gegebenenfalls erforderliche Behandlung, erfasst.

Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation

Bei Patienten mit Erdnussallergie können bei Kontakt mit Erdnuss anaphylaktische Reaktionen auftreten. Diese anaphylaktischen Reaktionen können lebensbedrohlich sein und erfordern gemäß AMWF Leitlinie eine Behandlung mit Adrenalin (17).

Die Häufigkeit der Verwendung von Adrenalin ist ein direkter Indikator für die Schwere der Reaktion. Das Auftreten milder Symptome erfordert oftmals keine Behandlung mit Adrenalin, allerdings können sich Symptome in kürzester Zeit verschlimmern, anstatt abzuklingen (17). Daher wird gemäß Leitlinie die Verwendung von Adrenalin auch bei milden Symptomen empfohlen (17). Erdnussallergikern werden in Notfallsets Adrenalin-Autoinjektoren zur Selbstbehandlung zur Verfügung gestellt. Die Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen mit Adrenalin-Autoinjektoren führt zu einer hohen Bürde für den Patienten und dessen soziales Umfeld. Insbesondere für Kinder konnte zusätzlich zur Angst vor schweren Reaktionen auch gezeigt werden, dass der notwendige Einsatz eines Adrenalin-Autoinjektors trotz Schulung sich negativ auf die Lebensqualität auswirkt (51, 52).

Die Verwendung von Adrenalin in den unterschiedlichen Behandlungsphasen ist daher ein patientenrelevanter Faktor. Während des Behandlungszeitraums (ausgenommen *DBPCFC*, siehe Morbidität) wurden alle UEs, die mit Adrenalin als Notfallmedikation behandelt wurden, als UEs von besonderem Interesse erfasst.

12. Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der Dosierung führten

Die Behandlung mit AR101 verlief in den zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien nach einem standardisierten Dosierungsprotokoll. Dieses erlaubte, falls erforderlich, eine individuelle Anpassung der Dosierung aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf Basis vordefinierter Richtlinien. Alle unerwünschten Ereignisse, die zu einer Abweichung der planmäßigen Dosierung im Sinne einer Unterbrechung oder Reduktion der Dosierung führten, wurden während des gesamten Behandlungszeitraums erhoben.

- UEs, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen
- UEs, die zu einer Reduktion der Dosis führen

Eine Besonderheit der Erdnussallergie ist die Unvorhersehbarkeit der Symptomschwere aufgrund der hohen Variabilität des Schwellenwerts für schwerere Symptome, sowohl zwischen verschiedenen Patienten als auch patientenindividuell. Verschiedenste Faktoren und Umstände können den diesen Schwellenwert für allergische Reaktionen auf Erdnüsse maßgeblich reduzieren. Um allen Patienten eine erfolgreiche Desensibilisierung zu

ermöglichen und gleichzeitig auf patientenindividuelle Unterschiede, wie z.B. das Auftreten von UEs, einzugehen, erlaubte das standardisierte Dosierungsprotokoll eine individuelle Anpassung der Dosierung, falls nach Ermessen des Arztes erforderlich. Dies geschah nach vordefinierten Richtlinien (siehe Operationalisierung). Alle UEs, die eine Reduktion der Dosis oder eine Unterbrechung der Dosierung erforderlich machten, sind Teil der Analyse zum Sicherheitsprofil von AR101 und können Aufschluss über die Therapieadhärenz und den Umgang mit möglichen Rückschlägen im planmäßigen Dosierungsprotokoll der Immuntherapie geben.

13. Veränderungen in der Asthmakontrolle mit Asthmakontrolltest (ACT)

Die Veränderung in der Asthmakontrolle wurde in den für die Nutzenbewertung von AR101 herangezogenen Studien wie folgt untersucht:

- Veränderungen in der Asthmakontrolle mit Asthmakontrolltest (ACT)

Bei Patienten mit Erdnussallergie liegt häufig Asthma als Komorbidität vor. Unkontrolliertes Asthma kann das tägliche Leben der Patienten stark einschränken (86, 87). Generell wurden Erdnussallergiker mit schwerem Asthma (Grad 5 oder 6 der 2007 National Heart, Lung, and Blood Institute Kriterien, NHLBI) oder leichtem bis mittelschwerem, aber unkontrolliertem Asthma (NHLBI Kriterien Grad 1 - 4), in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien nicht zugelassen (siehe Kapitel 4.3.1.2.1 Studienbeschreibung und Einschlusskriterien), was dazu führt, dass alle Patienten bei Studieneintritt entweder kein oder kontrolliertes Asthma hatten. Etwa 50 % der Patienten hatte eine Vorgeschichte von Asthma. Um einen negativen Effekt der Behandlung mit AR101 auszuschließen, wurde bei Patienten mit Asthma während des Behandlungszeitraums an mehreren Zeitpunkten der Asthmakontrolltest (ACT) durchgeführt, um die Asthmakontrolle einzuschätzen.

Der ACT ist ein etabliertes und validiertes Messinstrument zur Beurteilung der Asthmakontrolle. In mehreren Validierungsstudien wurde eine gute Test-Retest-Reliabilität sowie Konstrukt und Veränderungssensitivität nachgewiesen (88-92). Dabei wurde ein Schwellenwert für unkontrolliertes Asthma mit einem ACT-Score von 19 bestimmt. Dementsprechend wird bei Werten ≥ 20 von einem kontrollierten Asthma ausgegangen. Die minimale klinisch relevante Veränderung wird mit 3 Punkten angegeben. Als etabliertes Messinstrument zur Asthmakontrolle wurde der Asthmakontrolltest bereits in vorherigen Nutzenbewertungen vom G-BA als valide und patientenrelevant beurteilt (93).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Nutzenbewertung von AR101 erfolgt auf Basis der drei RCT ARC003 (PALISADE), ARC007 (RAMSES) und ARC010 (ARTEMIS) sowie ARC004, der offenen Nachfolgestudie

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

von ARC003. Eine Meta-Analyse ist aufgrund von relevanten Unterschieden im Studiendesign der unterschiedlichen Studien sowie der jeweils eingeschlossenen Patientengruppen methodisch und medizinisch nicht angebracht und wurde daher nicht durchgeführt.

Studiendesign:

Die Nachfolgestudie ARC004 wurde offen durchgeführt und eignet sich daher nicht für eine Meta-Analyse mit den jeweiligen RCT. Die Studien ARC003 und ARC010 zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von AR101 waren beide in die Phasen der initialen Aufdosierung, der Dosissteigerung und der Erhaltungstherapie unterteilt. Die Erhaltungstherapie wurde in der ARC003 über 24 - 28 Wochen gehalten. Der Therapieerfolg in der ARC010 wurde allerdings bereits nach einer kürzeren Erhaltungstherapie von 12 - 16 Wochen gezeigt. Darüber hinaus gab es innerhalb der Studie ARC007 zur Untersuchung der Sicherheit von AR101 keine Erhaltungstherapie. Aufgrund dieser Unterschiede im Studiendesign der drei RCT wurde eine Meta-Analyse als nicht geeignet angesehen und nicht durchgeführt.

Population:

Generell unterscheiden sich die eingeschlossenen Patienten in den drei RCT ARC003, ARC007 und ARC010 hinsichtlich der geografischen Region. Während ARC007 eine nordamerikanische Studie ist, ist die Studie ARC010 rein europäisch. In der Studie ARC003 lag der Anteil an Patienten aus Nordamerika und Europa bei 81 % bzw. 19 %.

Zum Einschätzen der Wirksamkeit von AR101 beinhalteten die Studien ARC003 und ARC010 eine Screening- und eine Exit-*DBPCFC*, in welcher jeweils ansteigende Dosen an Erdnussprotein verabreicht wurden, bis der Patient dosislimitierende Symptome zeigte. In der Studie ARC003 wurden nur Patienten eingeschlossen, die bei einer Dosis von 100 mg Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* dosislimitierende Symptome zeigten. In der chronologisch nachfolgenden Studie ARC010 wurde dem Hinweis des G-BA aus dem Beratungsgespräch 2016 (1) gefolgt und dieser Schwellenwert auf 300 mg Erdnussprotein erhöht, um die Wirksamkeit auch für potenziell weniger sensitive Patienten zu beweisen. In der Sicherheitsstudie ARC007 wurde keine Screening- und Exit-*DBPCFC* durchgeführt.

Aufgrund der beschriebenen Unterschiede im Studiendesign und in der Studienpopulation ist die Möglichkeit zur Durchführung einer methodisch sauberen Meta-Analyse nicht gegeben. Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden daher separat dargestellt. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des

Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Überprüfung der Robustheit der in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien erhaltenen Ergebnisse wurden die Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zur Wirksamkeit und Lebensqualität mit verschiedenen Imputationsmethoden analysiert. Dabei wurde insbesondere der primäre Endpunkt der Wirksamkeitsstudien mit mehreren Sensitivitätsanalysen auf Robustheit überprüft. Diese wurden a priori definiert. Nachfolgend werden die durchgeführten Sensitivitätsanalysen beschrieben. Die Operationalisierung der Endpunkte wird in Kapitel 4.3.1.3 beschrieben. Für die Sensitivitätsanalysen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die Intention-to-treat-Population (ITT) besteht aus allen randomisierten Probanden, die mindestens eine Dosis einer randomisierten Studienbehandlung erhalten haben (d.h. das komplette Analyse-Set). Die ITT-Population wurde als primäre Analysepopulation für alle Analysen der Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt. Als Sensitivitätsanalyse wurde für diese Endpunkte die Completer-Population herangezogen (siehe Tabelle 4-11). Die Completer-Population umfasst alle Probanden in der ITT-Population, die die Studie mit einer auswertbaren Exit-*DBPCFC* abschlossen. Eine auswertbare Exit-*DBPCFC* wurde dabei definiert als mindestens abgeschlossene Provokation mit Erdnuss. Diese unterstützenden Analysen werden als wichtig erachtet, weil sie für Patienten und ihre Familien informative Aussagen über den Therapieerfolg nach Erreichen der Erhaltungstherapie liefern.

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse der primären Wirksamkeitsanalyse wurden Probanden mit einer unbestimmten Exit-*DBPCFC* in der ITT-Population ausgeschlossen (siehe Tabelle 4-11). Eine Exit-*DBPCFC* wurde als unbestimmt definiert, wenn der Proband die Provokation mit Placebo bis einschließlich einer Dosis von 1000 mg (2043 mg kumulativ) nicht tolerierte.

Zur weiteren Untersuchung der Robustheit der Studienergebnisse wurde der primäre Endpunkt der Wirksamkeitsstudien unter Verwendung einer Worst Case Imputation fehlender Daten analysiert (siehe Tabelle 4-11). Probanden der Placebo-Gruppe, die aus irgendeinem Grund fehlende Daten für den primären Wirksamkeitsendpunkt hatten (d.h. keine Exit-*DBPCFC*), wurden bei dieser Imputation als Responder betrachtet. Gleichzeitig wurden die Probanden der AR101-Gruppe, wenn sie fehlende Daten für diesen Endpunkt hatten, als Non-Responder betrachtet.

Da die primäre Analyse des primären Endpunkts einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zeigte, wurde wie a priori definiert eine Tipping Point Analyse

durchgeführt. Diese sollte den Umschlagpunkt identifizieren, an dem die Anzahl an als Responder definierte Probanden mit fehlenden Daten den primären Behandlungseffekt nicht mehr signifikant werden lässt. Dazu wurde der Behandlungseffekt zunächst unter der Annahme getestet, alle Probanden der AR101 Gruppe mit fehlenden Daten als Non-Responder zu definieren und nur einen Probanden mit fehlenden Daten aus der Placebo-Gruppe als Responder miteinzubeziehen. Wenn dieser Test immer noch einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zeigte, wurde die Anzahl der als Responder definierten Probanden der Placebo-Gruppe mit fehlenden Daten um eins erhöht, bis der Behandlungseffekt nicht mehr signifikant war.

In der europäischen Studie ARC010 wurde eine Analyse des primären Endpunkts stratifiziert auf die unterschiedlichen europäischen Länder a priori definiert. Aufgrund der zu geringen Anzahl Probanden in diesen geografischen Gruppen wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt. Eine detaillierte Rationale wird in Kapitel 4.2.5.5 gegeben. Im Dossier wird diese zusätzliche Analyse für die deutsche Bevölkerung supportiv dargestellt.

Tabelle 4-11: Übersicht der durchgeführten Sensitivitätsanalysen

Endpunkt	**Sensitivitätsanalysen**
Kategorie: Morbidität	
Desensibilisierung gegen Erdnuss	
Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (2043 mg kumulativ)	Completer-Population Worst Case Imputation Tipping Point Analyse* Ausschluss unbestimmter Exit-*DBPCFC** Stratifiziert für Deutschland**
Tolerieren von 300, 600, 2000 mg Erdnussprotein (1043 mg kumulativ)	Completer-Population
Tolerieren der in der Screening-*DBPCFC* nicht tolerierten 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*	Completer-Population
Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der *DBPCFC*	Completer-Population
Reduktion der Symptomschwere	
Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*, insgesamt und nach Systemorganklasse	Completer-Population
Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, insgesamt und nach Systemorganklasse	Completer-Population
Veränderung der maximale Symptomschwere bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis im Screening zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC*	Completer-Population
Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Nahrungsmittelexposition	
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*	Completer-Population
Symptomfreiheit bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*	Completer-Population
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC*	
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC*	Completer-Population
Allergische Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss	
Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen	Completer-Population
Kategorie: Lebensqualität	

Endpunkt	Sensitivitätsanalysen
Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität	
FAQLQ	Completer-Population
Wahrgenommenes Risiko durch die eigenen Erdnussallergie	
FAIM	Completer-Population
*Diese Sensitivitätsanalysen wurden nur für den primären Endpunkt der Studie ARC003 a priori definiert und nur für diesen durchgeführt. **Die Stratifizierung für Deutschland wurde nur für den primären Endpunkt der Studie ARC010 a priori definiert und nur für diese durchgeführt. Es wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt. Eine Rationale ist in Kapitel 4.2.5.5 gegeben.	

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die

Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um die Konsistenz der Wirksamkeit und Sicherheit von AR101 über alle Patientengruppen hinweg zu demonstrieren, wurden a priori definierte Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt, sofern sie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

Kriterium 1) – Vom G-BA geforderte Subgruppenanalysen, sofern für das vorliegende Anwendungsgebiet geeignet

a) Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)
b) Geschlecht (männlich; weiblich)
c) Geografische Region (Nordamerika; Europa), *nur für Studie ARC003 anwendbar*

Kriterium 2) – A priori als supportiv definierte Subgruppenanalysen

Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)

Geografische Region (Nordamerika; Europa), *nur für Studie ARC003 anwendbar*

Kriterium 3) – A priori für Wirksamkeit und Sicherheit definierte Subgruppenanalysen

Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)

d) Komorbidität: Asthma (ja; nein)

Kriterium 4) – Als mögliche Effektmodifikatoren eingestufte Subgruppen

e) Nachbeobachtung (Teilnahme an der Folgestudie ARC004: ja; nein), *nur für Studie ARC003 anwendbar*

Auswahl der Subgruppen und Rationale der Trennpunkte

Alter (erfüllt Kriterien 1, 2 & 3)

Die für die Nutzenbewertung von AR101 relevante Studienpopulation umfasst Patienten im Alter von 4 - 17 Jahren. Nach Gesprächen mit den amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden FDA und EMA wurde diese Population zusätzlich in jüngere Patienten von 4 - 11 Jahren sowie ältere Patienten mit 12 - 17 Jahren unterteilt und analysiert. Dieser Unterteilung wird für die Subgruppenanalysen im Dossier gefolgt. Die in den verwendeten Erhebungsinstrumente, etwa Fragebögen zur Lebensqualität oder zur Asthmakontrolle, waren für die jeweilige Altersgruppe angepasst und validiert.

Geschlecht (erfüllt Kriterium 1)

Die Untersuchung der Studienergebnisse im Hinblick auf geschlechtsspezifische Unterschiede wird vom G-BA in der Dossiervorlage gefordert. Es wurden zwischen männlichen und weiblichen Patienten unterschieden.

Geografische Region (erfüllt Kriterien 1 & 2)

Die Untersuchung der Studienergebnisse im Hinblick auf Länder- oder Zentrumseffekte wird vom G-BA in der Dossiervorlage gefordert. Die Studie ARC003 wurde in Nordamerika und Europa in insgesamt 69 Zentren durchgeführt. Die Studie ARC007 war eine rein nordamerikanische Studie und wurde in insgesamt 60 Zentren durchgeführt. Die Studie ARC010 war eine rein europäische Studie und wurde in insgesamt 18 Zentren durchgeführt.

Eine Subgruppenanalyse nach Zentren und Ländern wurde nicht durchgeführt, da es bei einem hohen Anteil kleinerer Zentren oder Ländern mit wenigen Patienten zu zufälligen und damit wenig belastbaren Effekten kommt. Zudem können Zentren sehr heterogen sein und daher nicht als gleichwertig betrachtet werden. Darüber hinaus ist gemäß G-BA Dossiervorlage und IQWiG Methodenpapier überhaupt eine Aussage zu einer gewissen Wahrscheinlichkeit für einen Nachweis nur möglich, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst (94)). Dies ist in den für den Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien nicht der Fall (Beispiel ARC010, siehe Tabelle 4-12).

Tabelle 4-12: Charakteristika der Patienten der Studie ARC010 (ARTEMIS) in Bezug auf Länder.

Land	**AR101 (n=132)**	**Placebo (n=43)**
Großbritannien	46 (34,8 %)	13 (30,2 %)
Deutschland	21 (15,9 %)	7 (16,3 %)
Spanien	20 (15,2 %)	6 (14,0 %)
Irland	20 (15,2 %)	6 (14,0 %)
Frankreich	12 (9,1 %)	5 (11,6 %)
Schweden	8 (6,1 %)	3 (7,0 %)
Italien	5 (3,8 %)	3 (7,0 %)
Quelle: (5)		

Um statistisch signifikante und interpretierbare Subgruppenanalysen durchzuführen, wurde auf Basis der vorliegenden Daten und dargestellten Gründe in Bezug auf geografische Unterschiede lediglich ein Vergleich zwischen Europa und Nordamerika durchgeführt. Diese spezifische Subgruppenanalyse war aufgrund des Studiendesigns für die Studie ARC003 möglich.

Asthma (erfüllt Kriterium 3)

Patienten mit Erdnussallergie sind oft komorbide. Komorbiditäten und Kofaktoren können a) den Schwellenwert der Symptom-auslösenden Dosis herabsetzen, b) die Schwere der Symptome bei gleichbleibender Dosis verschlimmern und/oder c) eine bereits erworbene Toleranz wieder abschwächen (9, 95, 96). Die besondere Stellung der Erdnussallergie wird nicht nur durch vermeintlich schwerere allergische Reaktionen deutlich, sondern offenbar auch durch ihre Sonderstellung in Bezug auf den Einfluss von Komorbiditäten. Obwohl von

den wichtigsten Nahrungsmittelallergien die Erdnuss-, Milch- und Ei-Allergie alle signifikant prädisponiert für die grundsätzliche Entwicklung von Asthma sind (97), konnte ein Zusammenhang zwischen schwererer Asthma-Morbidität und dem Vorliegen einer Allergie nur bei der Erdnussallergie nachgewiesen werden (98). Probanden mit schwerem und unkontrolliertem Asthma wurden nicht in die AR101-Studien eingeschlossen und sind kontraindiziert für die Behandlung.

Aus den genannten Gründen wurden in der Studie ARC003 a priori alle Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte in der Subgruppe der Probanden mit Asthma untersucht. Daher wird die entsprechende Subgruppenanalyse im Dossier umfassend dargestellt.

Nachbeobachtung (erfüllt Kriterium 4)

Eine Teilgruppe der Studie ARC003 wurde in der Folgestudie ARC004 weiter behandelt, um Aussagen über Langzeiteffekte bis zu 2 Jahren treffen zu können. Der Anteil Patienten, der in ARC004 weiter behandelt wurde, wurde als Subgruppe in ARC003 untersucht. Durch Patienten, die die Studie ARC003 abbrachen oder aus anderen Gründen nicht in Studie ARC004 eingeschlossen werden konnten, könnte sich eine Heterogenität hinsichtlich der Studienpopulation von ARC004 ergeben. Daher wurde für die Studie ARC003 der Anteil Patienten, der in ARC004 weiter behandelt wurde, im Vergleich zu nicht an ARC004 teilnehmenden Patienten, in einer Subgruppenanalyse untersucht.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Durch den direkten Vergleich mit der zVT innerhalb der RCT-Studien war ein indirekter Vergleich nicht nötig und wurde nicht durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein", Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
ARC001	Ja	Ja	abgeschlossen	22 Wochen	AR101 Placebo
ARC002	Ja	Ja	abgeschlossen	2,7 Jahre	AR101
ARC003	Ja	Ja	abgeschlossen	1 Jahr	AR101 Placebo
ARC004	Ja	Ja	abgeschlossen	Kohorte 1: 28 Wochen Kohorte 3A: 56 Wochen	AR101
ARC005	Nein	Ja	laufend	1 Jahr	AR101 Placebo
ARC006	Nein	Ja	laufend	40 Wochen	Dupilumab + AR101 Placebo + AR101
ARC007	Ja	Ja	abgeschlossen	6 Monate	AR101 Placebo
ARC008	Nein	Ja	laufend	bis zu 3 Jahren	AR101
ARC009	Nein	Ja	abgebrochen	-	AR101 Placebo
ARC010	Ja	Ja	abgeschlossen	9 Monate	AR101 Placebo
ARC011	Ja	Ja	abgeschlossen	6 Monate	AR101

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-13 entsprechen dem Stand vom 06.10.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
ARC001	Phase 2 Studie (Kriterium 5)
ARC002	Unkontrollierte Phase 2 Nachfolgestudie (Kriterien 3 und 5)
ARC005	Andere Population (Kriterium 1)
ARC006	Andere Intervention (Kriterium 2)
ARC008	Unkontrollierte Nachfolgestudie, keine mittels Goldstandard *DBPCFC* erhobenen Wirksamkeitsdaten (Kriterien 3 und 4)
ARC009	Studie wurde ohne Ergebnisse kurz nach Rekrutierung des ersten Probanden abgebrochen
ARC011	Unkontrollierte Nachfolgestudie, keine mittels Goldstandard *DBPCFC* erhobenen Wirksamkeitsdaten (Kriterien 3 und 4)
DBPCFC: double-blind placebo controlled food challenge	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

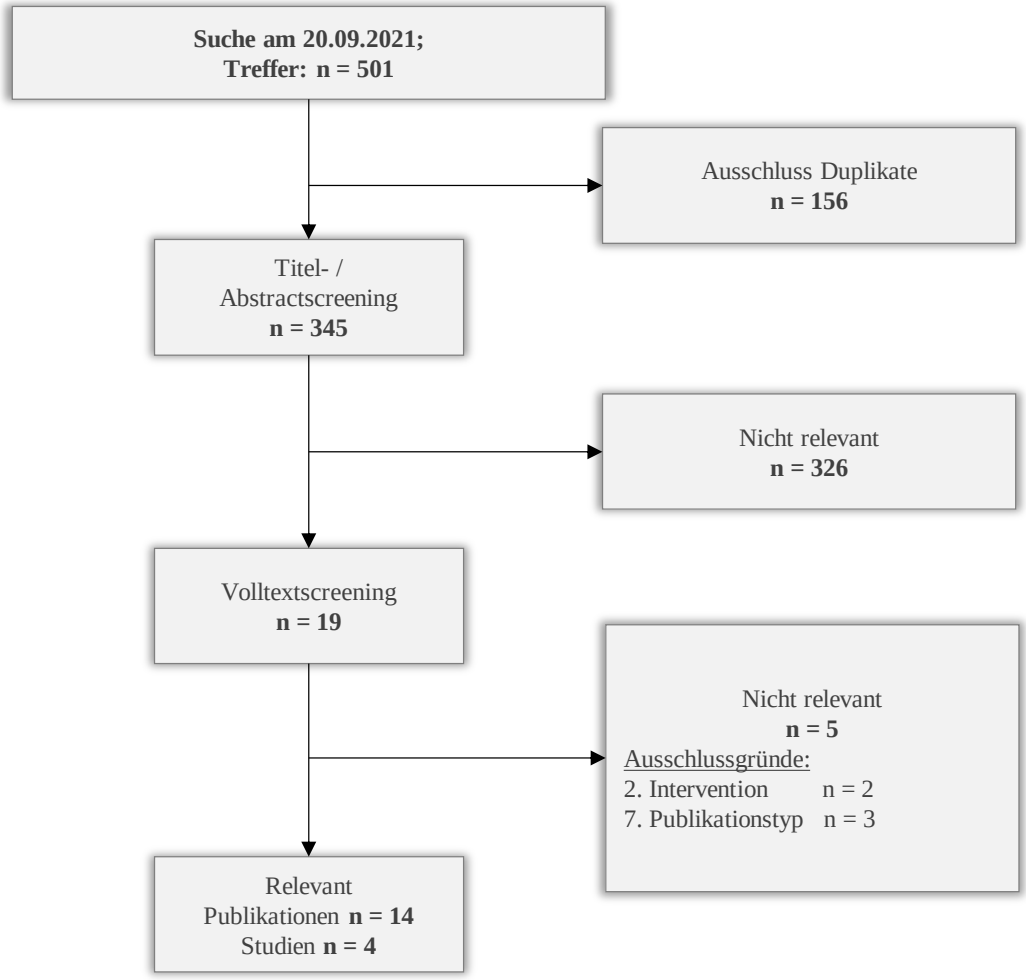


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Suche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials) nach Publikationen zu randomisierten kontrollierten Studien des zu bewertenden Arzneimittels wurde am 20.09.2021 durchgeführt.

Es wurden 501 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss von 155 Duplikaten verblieben 346 Treffer, welche nach den in Abschnitt 4.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien weiter selektiert wurden. Dabei wurden im Titel- und Abstractscreening 326 Treffer als nicht relevant eingestuft. Die verbliebenen 19 Treffer wurden im Volltextscreening geprüft. Dabei wurden 5 Treffer als nicht relevant eingestuft. Es ergaben sich aus der Recherche 15 relevante Publikationen, welche insgesamt 4 relevanten Studien bzw. den jeweiligen Studienregistereinträgen zugeordnet werden konnten (s. Tabelle 4-15).

Tabelle 4-15: Mittels bibliografischer Literaturrecherche identifizierte relevante Studien sowie zugehörige Publikationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Registereintrag, Studienbericht	Zugehörige identifizierte Publikationen
ARC003	NCT02635776, EudraCT 2015-004257-41, (4)	(99-104)
ARC010	NCT03201003, EudraCT 2016-005004-26, (5)	(105-107)
ARC007	NCT03126227, (6)	
ARC004	NCT02993107, EudraCT 2016-004941-94, (7)	(108, 109)

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-16: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
ARC003	NCT02635776 (110) EudraCT 2015-004257-41 (111)	Ja	Ja	abgeschlossen
ARC004	NCT02993107 (112) EudraCT 2016-004941-94 (113)	Ja	Ja	abgeschlossen
ARC007	NCT03126227 (114)	Ja	Ja	abgeschlossen
ARC010	NCT03201003 (115) EudraCT 2016-005004-26 (116)	ja	Ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-16 entsprechen dem Stand vom 06.10.2021.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-17: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Es wurde keine relevante Studie identifiziert. Stand: 06.10.2021				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-17 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-16 entsprechen dem Stand vom 06.10.2021.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
kontrolliert: beobachtendes Abwarten						
ARC003	ja	ja	nein	ja (4)	ja (110, 111)	ja (99-104)
ARC010	ja	ja	nein	ja (5)	ja (115, 116)	ja (105-107)
ARC007	ja	ja	nein	ja (6)	ja (114)	ja (117-120)
Einarmige Nachfolgestudien						
ARC004 (Nachfolge von ARC003)	nein	ja	nein	ja (7)	ja (112, 113)	ja (108, 109)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ARC003	RCT, doppelblind, multizentrisch, parallel, Phase III; Zuteilungsverhältnis 3:1	Kinder und Erwachsene im Alter von 4 bis 55 Jahren mit Erdnussallergie	Arm A (AR101, n=416) Arm B (Placebo, n=139)	Screening-*DBPCFC (2 Tage)*; 44-68 Wochen Behandlungsphase (2 Tage initiale Aufdosierung, 20-40 Wochen Aufdosierung, 24-28 Wochen Erhaltung) Exit-*DBPCFC* Weiterführende Behandlung in der Follow-up Studie ARC004 möglich	Dezember 2015 bis Dezember 2017 Zentren: USA (49), Kanada (5), Großbritannien (3), Schweden (1), Spanien (3), Niederlande (2), Italien (1), Irland (1), Deutschland (3), Dänemark (1)	<u>Primär (Europa):</u> Tolerierung von 1000 mg (kumulativ 2043 mg) Erdnussprotein mit keinen oder milden Symptomen bei der Exit-*DBPCFC* (sekundär für Nordamerika) <u>Primär (Nordamerika)</u>: Tolerierung von 600 mg (kumulativ 1043 mg) Erdnussprotein mit keinen oder milden Symptomen bei der Exit-*DBPCFC* (sekundär für Europa) <u>Sekundär:</u> Wirksamkeit: Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein bei der Exit-*DBPCFC*; Tolerieren der im Screening nicht tolerierten 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*; Veränderung der maximal tolerierten Dosis in der D*BPCFC*; maximale Symptomschwere bei jeder Dosierung in der Exit-*DBPCFC*, gesamt und nach SOC; maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, gesamt und nach SOC; Veränderung der maximalen Symptomschwere bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC*; Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks; Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*; Symptomfreiheit bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*; Verwendung von Adrenalin im Vergleich von Screening- zu Exit-*DBPCFC*; Veränderungen der Konzentration an IgE & IgG4 Antikörpern; Veränderung im Quaddeldurchmesser im Pricktest; Lebensqualität: Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität (FAQLQ); Wahrgenommenes Risiko

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						durch die eigene Erdnussallergie (FAIM); Behandlungszufriedenheit (TSQM-9); Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse, SUEs, UEs, die zum Therapieabbruch führten, UEs die zu einer Abweichung der Dosierung führen, UEs von besonderem Interesse (AESI): Hyperempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktionen, gastrointestinale Symptome, Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation; Veränderung der Asthmakontrolle
ARC004	Follow-up Studie zu ARC003, multizentrisch, zweiarmig, open-label, Phase III	Patienten, die die Studie ARC003 erfolgreich abschlossen	Gruppe 1, ehemals Placebo; n= 102 Gruppe 2, ehemals AR101 Kohorte 1 n= 112 Kohorte 2 n= 48 Kohorte 3 3A n= 31 3B n= 31 3C n= 34	Gruppe 1: Behandlungsphase: 88 - 136 Wochen; Gruppe 2: Behandlungsphase: 28 - 84 Wochen; Exit-*DBPCFC*	Dezember 2016 bis Mai 2019 Zentren: USA (49), Kanada (5), Großbritannien (3), Schweden (1), Spanien (3), Niederlande (2), Italien (1), Irland (1), Deutschland (2), Dänemark (1)	<u>Primär:</u> Sicherheit (UEs, SUEs, Dosierungssymptome) <u>Sekundär:</u> Wirksamkeit: Keine oder milde Symptome bei der Exit-*DBPCFC* (mind. 443 / 1043 / 2043 / 4043 mg Erdnussprotein kumulativ); maximale Symptomschwere bei jeder Dosierung in der Exit-*DBPCFC*; maximal tolerierte Dosis bei der Exit-*DBPCFC* mit keinen oder milden Symptomen; maximal tolerierte Dosis (MTD) in der Exit-*DBPCFC*; Verwendung von Adrenalin im Vergleich von Screening- zu Exit-*DBPCFC*; Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE & IgG4 Konzentration; Veränderung im Quaddeldurchmesser im Pricktest; Lebensqualität: Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität (FAQLQ); Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie (FAIM); Behandlungszufriedenheit (TSQM-9); <u>Sekundäre Sicherheitsendpunkte:</u>

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Häufigkeit von: Anaphylaxien; Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation; UEs, die zu Studienabbrüchen führten; GI UEs; UEs, die zum Beenden eines Dosierungsintervalls führen, Versehentliches Aussetzen des Lebensmittelallergens; Veränderung der Asthmakontrolle
ARC010	RCT, doppelblind, multizentrisch, parallel, Phase III; Zuteilungsverhältnis 3:1	Kinder im Alter von 4 bis 17 Jahren mit Erdnussallergie	Arm A (AR101, n=132) Arm B (Placebo, n=43)	Screening-*DBPCFC (2 Tage)*; 32 - 56 Wochen Behandlungsphase (2 Tage initiale Aufdosierung, 20 - 40 Wochen Aufdosierung, 12 - 16 Wochen Erhaltung) Exit-*DBPCFC*	Juni 2017 bis Februar 2019 Zentren: Frankreich (4), Deutschland (2), Irland (2), Italien (1), Spanien (3), Schweden (1), Großbritannien (5)	<u>Primär:</u> Tolerierung von 1000 mg (kumulativ 2043 mg) Erdnussprotein mit keinen oder milden Symptomen bei der Exit-*DBPCFC* <u>Sekundär:</u> Wirksamkeit: Tolerieren von 300/600 mg Erdnussprotein bei der Exit-*DBPCFC*; Tolerieren der im Screening nicht tolerierten 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*; Veränderung der maximal tolerierten Dosis in der D*BPCFC*; maximale Symptomschwere bei jeder Dosierung in der Exit-*DBPCFC*, gesamt und nach SOC; maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, gesamt und nach SOC; Veränderung der maximalen Symptomschwere bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC*; Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks; Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*; Symptomfreiheit bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*; Verwendung von Adrenalin im Vergleich von Screening- zu Exit-*DBPCFC*; Veränderungen der Konzentration an IgE & IgG4 Antikörpern; Veränderung im Quaddeldurchmesser im Pricktest;

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Lebensqualität: Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität (FAQLQ); Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie (FAIM); Behandlungszufriedenheit (TSQM-9); Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse, SUEs, UEs, die zum Therapieabbruch führten, UEs die zu einer Abweichung der Dosierung führen, UEs von besonderem Interesse (AESI): Hyperempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktionen, gastrointestinale Symptome, Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation; Veränderung der Asthmakontrolle
ARC007	RCT, doppelblind, multizentrisch, parallel, Phase III, Zuteilungsverhältnis 2:1	Kinder im Alter von 4 bis 17 Jahren mit Erdnussallergie	Arm A (AR101, n=338) Arm B (Placebo, n=168)	20-48 Wochen Behandlungsphase (2 Tage initiale Aufdosierung, 20 - 42 Wochen Aufdosierung) Bis zu 48 Wochen Aufdosierungsphase bei Nichterreichen der Zieldosierung von 300 mg täglich möglich	Mai 2017 bis August 2018 Zentren: USA (62), Kanada (5)	Primär: Häufigkeit erkrankungsbezogener therapieassoziierter UEs oder SUEs Sekundär: Häufigkeit vorzeitiger Studienabbrüche durch UEs; Häufigkeit von UEs die zu einer Abweichung der Dosierung führen, Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks, UEs von besonderem Interesse (AESI): Hyperempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktionen, gastrointestinale Symptome, Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation; Veränderung der Asthmakontrolle Explorativ: Veränderung der Konzentration an Erdnuss-spezifischem IgE & IgG4-Antikörpern; Veränderung des Quaddeldurchmessers beim Pricktest; Veränderung

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						FAQLQ und FAIM;
DBPCFC=Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; GI=gastrointestinale Symptome/Gastroenteritis; MTD=maximal tolerierte Dosis; SOC= Systemorganklasse; FAQLQ= Food allergy related quality of life questionnaire; FAIM= Food Allergy independent measure;						

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm A	Arm B	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika* *z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
ARC003	1. Initiale Aufdosierung (2 Tage): Dosierung von 0,5/1/1,5/3/6 mg AR101 im Abstand von 20 - 30 min an Tag 1, 3 mg AR101 an Tag 2 2. Aufdosierungsphase (20 - 40 Wochen) Tägliche Dosierung mit zweiwöchigen Dosiserhöhungen 3/6/12/20/40/80/120/160/200/240/300 mg AR101 3. Erhaltungsphase (24 - 28 Wochen): 300 mg AR101 täglich	Gleiche Verabreichung wie in Arm A mit Placebo anstelle von AR101.	Während des Screenings und nach der Behandlungsphase, falls das Studienmedikament mit der Zieldosierung von 300 mg/Tag über mindestens 24 Wochen eingenommen wurde, wurde für alle Patienten eine zweitägige *DBPCFC* durchgeführt. Hierbei bekamen die Patienten an einem Tag Erdnussmehl mit ca. 50 % Proteingehalt und am anderen Tag Hafermehl in aufsteigender Dosierung in einem Trägernahrungsmittel alle 20 - 30 Minuten verabreicht, wobei Erdnuss- und Hafermehl mit künstlichen Geschmacksstoffen maskiert wurden. Die Provokationen durften dabei maximal 7 Tage auseinander liegen. Dosierungsstufen Screening-*DBPCFC*: 1/3/10/30/100 mg Erdnussprotein (kumulativ 144 mg) Dosierungsstufen Exit-*DBPCFC*: (1*)/3/10/30/100/300/600/1000 mg

Studie	Arm A	Arm B	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika* *z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
			Erdnussprotein (kumulativ 2043/2044 mg)
ARC004	1. Initiale Aufdosierung (2 Tage) Dosierung von 0,5/1/1,5/3/6 mg AR101 im Abstand von 20 - 30 min an Tag 1, 3 mg AR101 an Tag 2. 2. Dosissteigerung (20 - 40 Wochen) Zunehmende tägliche Dosierung in zweiwöchigen Intervallen 3/6/12/20/40/80/120/160/200/240/300 mg AR101 3. Erhaltungsphase (24 - 28 Wochen): 300 mg AR101 pro Tag 4. Exit-*DBPCFC* Falls eine Zieldosierung von 300 mg/Tag über mind. 24 Wochen eingenommen wurde, wurde eine *DBPCFC* durchgeführt. Die Patienten erhielten an einem Tag Erdnussmehl (ca. 50 % Protein) und am anderen Tag Hafermehl in einem Trägernahrungsmittel alle 20 - 30 min verabreicht. Dosierungsstufen: 3/10/30/100/300/600/1000/2000 mg (kumulativ 4043 mg) 5. Erweiterte Erhaltungsphase Alle Teilnehmer, die bei der vorherigen Exit-*DBPCFC* ≥ 434 mg Erdnussprotein (kumulativ) tolerieren, erhalten weiterhin 300 mg/Tag AR101, wobei die Intervalle von täglich (QD) über jeden zweiten Tag (QOD), zweimal die Woche (BIW), einmal die Woche (QW) bis alle zwei Wochen (QOW) verlängert werden. Die Anpassung erfolgt basierend auf den erhaltenen Daten aus Gruppe 2 alle 8 - 24 Wochen.	Kohorte 1: Tägliche Einnahme von 300 mg AR101 für 28 Wochen Kohorte 2: Einnahme von 300 mg AR101 alle zwei Tage für 4 Wochen, anschließend zweimal wöchentlich für 24 Wochen. Kohorte 3: 1:1:1 Randomisierung auf drei Behandlungsstrategien: 3A: 300 mg AR101 täglich für 56 Wochen. 3B: 300 mg AR101 täglich für 28 Wochen, danach jeden zweiten Tag für 4 Wochen und anschließend zweimal pro Woche für 24 Wochen. 3C: 300 mg AR101 täglich für 28 Wochen, danach jeden zweiten Tag für 4 Wochen, anschließend zweimal pro Woche für 24 Wochen und abschließend wöchentlich für 28 Wochen. Relevant für die zu bewertende Indikation sind die Kohorte 1 und Kohorte 3A.	Abschließende Exit-*DBPCFC*: Alle Patienten, aus Arm B und Patienten aus Arm A, die in die erweiterte Erhaltungsphase Phase eingeschlossen waren, nahmen an einer Exit-*DBPCFC* mit einer maximalen kumulativen Dosis von 4043 mg Erdnussprotein teil. Anschließend konnten sie in die Studie ARC008 eingeschlossen werden, sofern eine kumulative Dosis von mindestens 443 mg Erdnussprotein toleriert wurde Dosierungsstufen Exit-*DBPCFC*: 3/10/30/100/300/600/1000/2000 mg Erdnussprotein oder Hafermehl

Studie	**Arm A**	**Arm B**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
ARC010	1. Initiale Aufdosierung (2 Tage) Dosierung von 0,5/1/1,5/3/6 mg AR101 im Abstand von 20 - 30 min an Tag 1, 3 mg AR101 an Tag 2 2. Dosissteigerung (20 - 40 Wochen) Zunehmende tägliche Dosierung in zweiwöchigen Intervallen 3/6/12/20/40/80/120/160/200/240/300 mg AR101 3. Erhaltungsphase (12 - 26 Wochen): 300 mg AR101 pro Tag	Gleiche Verabreichung wie in Arm A mit Placebo anstelle von AR101	Während des Screenings und nach der Behandlungsphase, falls das Studienmedikament mit der Zieldosierung von 300 mg/Tag über mindestens 12 Wochen eingenommen wurde, wurde für alle Patienten eine zweitägige *DBPCFC* durchgeführt. Hierbei bekamen die Patienten an einem Tag Erdnussmehl mit ca. 50 % Proteingehalt und am anderen Tag Hafermehl in aufsteigender Dosierung in einem Trägernahrungsmittel alle 20 - 30 Minuten verabreicht, wobei Erdnuss- und Hafermehl mit künstlichen Geschmacksstoffen maskiert wurden und beide nach Erdnuss schmeckten. Die Provokationen durften dabei maximal 7 Tage auseinander liegen. Dosierungsstufen Screening-*DBPCFC*: 1/3/10/30/100/300 mg Erdnussprotein (kumulativ 444 mg) Dosierungsstufen Exit-*DBPCFC*: (1*)/3/10/30/100/300/600/1000 (kumulativ 2043/2044 mg)
ARC007	1. Initiale Aufdosierung (2 Tage) Dosierung von 0,5/1/1,5/3/6 mg AR101 im Abstand von 20 - 30 min an Tag 1, 3 mg AR101 an Tag 2 2. Dosissteigerung (20 - 40 Wochen) Zunehmende tägliche Dosierung in zweiwöchigen Intervallen 3/6/12/20/40/80/120/160/200/240/300 mg AR101 3. Erhaltungsphase (2 Wochen) Nach Abschluss der zunehmenden Dosierung	Gleiche Verabreichung wie in Arm A mit Placebo anstelle von AR101.	

Studie	Arm A	Arm B	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika* *z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
	musste für 2 weitere Wochen die Dosierung von 300 mg AR101 täglich eingehalten werden. Falls die Dosierung von 300 mg täglich nicht erreicht oder nicht für 2 Wochen gehalten werden konnte, war eine Verlängerung der Dosissteigerung auf 48 Wochen vor Studienaustritt möglich.		
* Start bei 1 mg, falls die Screening-*DBPCFC* nach 1 mg abgebrochen werden musste oder nach Ermessen des Arztes			

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**ARC003 (4 - 17 Jahre)[a]**		**ARC004 (4 - 17 Jahre)[f]**		**ARC010 (4 - 17 Jahre)**		**ARC007 (4 - 17 Jahre)**	
Gruppe	AR101 (n=372 [b])	Placebo (n=124 [b])	C1 (n=109)	C3A (n=31)	AR101 (n=132 [b])	Placebo (n=43 [b])	AR101 (n=337 [b])	Placebo (n=168 [b])
Demographische und krankheitsunabhängige Charakteristika								
Alter								
Durchschnitt (SD)	9,7 (3,63)	9,6 (3,55)	10,79 (3,33)	9,97 (3,746)	9 (3,7)	9,5 (3,86)	9,7 (3.58)	9,6 (3,77)
Median	9	9	11	9,5	8	10	9,0	9,5
Q1, Q3	7; 13	7; 12	8; 13	7; 14	6; 12	6; 13	7,0; 13,0	7,0; 12,0
Min, Max	4; 17	4; 17	5; 17	5; 17	4; 17	4; 17	4; 17	4; 17
Altersgruppen								
4-11 Jahre	238 (64 %)	89 (71,8 %)	63 (57,8 %)	22 (70,97%)	97 (73,5 %)	30 (69,8 %)	226 (67,1 %)	114 (67,9 %)
12-17 Jahre	134 (36 %)	35 (28,2 %)	46 (42,2 %)	9 (29,03 %)	35 (26,5 %)	13 (30,2 %)	111 (32,9 %)	54 (32,1 %)
Geschlecht								
Männlich	208 (57,6 %)	76 (61,3 %)	57 (52,3 %)	17 (54,8 %)	68 (51,5 %)	27 (62,8 %)	218 (64,7 %)	102 (60,7 %)
Weiblich	164 (43,6 %)	48 (38,7 %)	52 (47,7 %)	14 (45,2 %)	64 (48,5 %)	16 (37,2 %)	119 (35,3 %)	66 (39,3 %)
Ethnische Herkunft								
Hispanisch oder Latino	29 (7,8 %)	17 (12,3 %)	9 (8,3 %)	4 (12,9 %)	2 (1,5 %)	0 (0,0 %)	19 (5,6 %)	8 (4,8 %)
Nicht Hispanisch oder Latino	343 (92,2 %)	121 (87,7 %)	100 (91,7 %)	27 (87,1 %)	119 (90,2 %)	39 (90,7 %)	318 (94,4 %)	159 (94,6 %)
Nicht angegeben	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	11 (8,3 %)	4 (9,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Rasse								
Indianisch	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,6 %)	1 (0,6 %)
Asiatisch	41 (11,0 %)	8 (7,2 %)	13 (11,9 %)	3 (9,7 %)	2 (1,5 %)	2 (4,7 %)	61 (18,1 %)	32 (19,0 %)

Studie	**ARC003 (4 - 17 Jahre)[a]**		**ARC004 (4 - 17 Jahre)[f]**		**ARC010 (4 - 17 Jahre)**		**ARC007 (4 - 17 Jahre)**	
Gruppe	AR101 (n=372 [b])	Placebo (n=124 [b])	C1 (n=109)	C3A (n=31)	AR101 (n=132 [b])	Placebo (n=43 [b])	AR101 (n=337 [b])	Placebo (n=168 [b])
Schwarz/Afroamerikanisch	6 (1,6 %)	3 (2,2 %)	3 (2,8 %)	0 (0,0 %)	1 (0,8 %)	0 (0,0 %)	15 (4,5 %)	7 (4,2 %)
Hawaiianisch/Pazifischer Inselbewohner	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	4 (1,2 %)	1 (0,6 %)
Weiß	292 (78,5 %)	97 (78,2 %)	86 (78,9 %)	24 (77,4 %)	108 (81,8 %)	35 (81,4 %)	277 (82,2 %)	123 (73,2 %)
Andere	31 (8,3 %)	16 (12,9 %)	7 (15,2 %)	4 (12,9 %)	12 (9,1 %)	3 (7,0 %)	13 (3,9 %)	15 (8,9 %)
Nicht angegeben	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	11 (8,3 %)	4 (9,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Region								
Nordamerika	306 (81,2 %)	100 (80,6 %)	103 (94,5 %)	21 (67,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	337 (100 %)	168 (100 %)
Europa	70 (18,8 %)	24 (19,4 %)	6 (5,5 %)	10 (32,3 %)	132 (100 %)	43 (100 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Land								
Großbritannien	18		0 (0,0 %)	2 (6,5 %)	46 (34,8 %)	13 (30,2 %)	n.a.	n.a.
Deutschland	16		0 (0,0 %)	1 (3,2 %)	21 (15,9 %)	7 (16,3 %)		
Spanien	21	/	4 (3,7 %)	2 (6,5 %)	20 (15,2 %)	6 (14,0 %)		
Irland	16		2 (1,8 %)	3 (9,7 %)	20 (15,2 %)	6 (14,0 %)		
Frankreich			0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	12 (9,1 %)	5 (11,6 %)		
Schweden			0 (0,0 %)	1 (3,2 %)	8 (6,1 %)	3 (7,0 %)		
Italien	/		0 (0,0 %)	1 (3,2 %)	5 (3,8 %)	3 (7,0 %)		
Dänemark								
Größe in cm	n=371		n=111					n=167
Durchschnitt (SD)	140,88 (21,392)	139,57 (20,696)	141,6 (20,7)	136,57 (22,6)	136,74	138,74	140,49 (21,088)	139,56 (21,942)
Median	141,0	138,57	139,9	132	(22,893)	(21,735)	140,90	140,70
Q1, Q3	123,00; 158,50	122,8; 156,2	125; 158	116;158	133,85	142	124,10; 156,50	122,10; 153,92
Min, Max	99; 195,5	97,4; 182,3	101,4;191,6	5;17	118,5; 154,65	118; 156,6	99,5; 191,0	99,1; 192,3
					95,6; 185,5	97; 174		
Gewicht in kg	n=371		n=111					n=167
Durchschnitt (SD)	37,61 (17,015)	36,57 (16,881)	36,6 (15,21)	33,45 (15,4)	34,21	35,5	37,00 (16,936)	37,00 (16,883)
Median	33,5	30,85	34,01	25,9	(16,082)	(15,236)	32,00	33,40
Q1, Q3	23,1; 50,3	22,95; 48,3	23,3;47,1	21,3;46,1	29,95	35,6	24,04; 48,60	23,70; 46,40
Min, Max	15; 95,7	15,9; 95,5	15;83,46	16,96;70,6	20,8; 44,95	20; 46,4	15,4; 98,2	14,2; 90,5
					14,8; 80	14,5; 68		
BMI (kg/m²)	n=371		n=108	n=31				n=167
Durchschnitt (SD)	17,87 (3,467)	17,69 (3,314)			17,19 (2,821)	17,52	17,72 (3,656)	17,96 (3,508)
Median	17,16	16,79	16,97	16,11	16,51	(3,429)	16,74	16,87
Q1, Q3	15,32; 19,72	15,31; 19,37			14,97; 18,84	17,22	15,22; 19,25	15,59; 19,47
Min, Max	12,0; 37,1	12,8; 30,6	12,0; 25,8	13,0; 23,4	12,6; 28,3	15,24; 19,83	12,1; 37,3	12,5; 31,1
						7,7; 27,2		
Krankheitsspezifische Charakteristika								

Studie	**ARC003 (4 - 17 Jahre)[a]**		**ARC004 (4 - 17 Jahre)[f]**		**ARC010 (4 - 17 Jahre)**		**ARC007 (4 - 17 Jahre)**	
Gruppe	AR101 (n=372 [b])	Placebo (n=124 [b])	C1 (n=109)	C3A (n=31)	AR101 (n=132 [b])	Placebo (n=43 [b])	AR101 (n=337 [b])	Placebo (n=168 [b])
Total IgE (IU/mL)	n=363	n=121	n=105	n=30	n=126		n=269	n=134
Durchschnitt (SD)	663,2 (747,88)	812,5 (884,57)			898,18	666,7	770,90 (798,863)	753,67 (685,717)
Median	416,0	469	355	377,5	(1201,903)	(612,296)	519,00	518,00
Q1, Q3	198; 823,0	248; 1072	169; 725	129; 746	487,5	414	298,00; 953,00	263,00; 1040,00
Min, Max	8; 5540	39; 4545	9; 4728	41; 4575	231; 1080	225; 872	57,3; 6503,0	58,0; 3882,0
					11; 7674	59; 2500		
ps-IgE (kUA/L) [c]		n=123	n=105	n=30	n=126			n=167
Durchschnitt (SD)	146,37 (223,781)	198,81	135 (188,63)	180 (496,8)	136,49	114,03	180,37 (240,935)	147,86 (191,994)
Median	68,95	(309,514)	63,4	42,7	(241,991)	(140,679)	97,30	81,50
Q1, Q3	18,55; 194,25	74,8	20,1; 172	4,11; 207	43,5	69,7	48,50; 216,00	38,00; 174,00
Min, Max	0,1; 2735	28,9; 251	0,1; 1218	0,5; 2735	5,2; 147	20,7; 103	14,1; 1654,0	14,5; 1249,0
		0,4; 1912			0,4; 1398	0,4; 494		
ps-IgG4 (mgA/L) [c]	n=353	n=116	n=101	n= 30	n=124	n=42	n=309	n=153
Durchschnitt (SD)	1,173 (2,0931)	1,215 (2,1972)	1,007 (2,112)	1,073 (2,176)	0,6 (1,19)	0,8 (1,27)	1,5 (2,54)	1,7 (3,16)
Median	0,570	0,610	0,5	0,5	0,3	0,4	0,7	0,7
Q1, Q3	0,22; 1,21	0,235; 1,405	0,2; 1,1	0,3; 0,8	0,1; 0,6	0,2; 1	0,3; 1,7	0,4; 1,7
Min, Max	0,03; 19,8	0,07; 20,2	0; 20	0; 12	0; 11	0; 7	0; 30	0; 30
ps-IgE/IgG4 [c]	n=353	n=115	n=101	n = 30	n=124	n=42	n=309	n=153
Durchschnitt (SD)	264,84 (519,879)	530,74 (2553,3)			322,76	330,24	294,01 (527,067)	282,53 (483,94)
Median	131,25	155,93	137,82	137,5	(517,114)	(457,51)	145,11	142,78
Q1, Q3	36,24; 310,0	40,34; 415,00	35,32; 339,5	16,55; 496,7	138,55	146,43	61,15; 310,78	51,28; 292,42
Min, Max	0,6; 6592,9	0,6; 27314,3	1; 6592,9	0,6; 1657,6	30,27; 429,32	47,59;	1,3; 6415,8	2,6; 3371,4
					0,1; 3628,6	434,78		
						0,4; 2245,5		
Quaddeldurchmesser in mm	n=371				n=128	n=42	n=336	n=167
Durchschnitt (SD)	12 (4,88)	12,7 (5,73)	12,05 (4,775)	11,435 (5,07)	10,26 (3,781)	10,8 (4,257)	15,52 (6,917)	14,99 (5,569)
Median	11	12	11,5	10	9,5	9,75	13,50	13,50
Q1, Q3	9; 14,5	9; 15,3	9; 15	8; 15	7,5; 12,25	8; 12,5	10,50; 19,00	11,00; 18,50
Min, Max	0; 37	2; 40	2; 24	0; 22	2; 25	3; 22,5	8,0; 52,5	8,0; 36,0
Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein während der Screening-*DBPCFC*			Exit ARC003	Exit ARC003				
Keine	20 (5,4 %)	6 (4,8 %)	0	0	16 (12,1 %)	3 (7,0 %)		
1 mg	31 (8,3 %)	9 (7,3 %)	0	0	13 (9,8 %)	6 (14,0 %)	/	/
3 mg	77 (20,7 %)	25 (20,2 %)	0	0	15 (11,4 %)	6 (14,0 %)		
10 mg	104 (28,0 %)	31 (25,0 %)	0	0	29 (22,0 %)	11 (25,6 %)		
30 mg	140 (37,6 %)	53 (42,7 %)	0	1 (3,2 %)	28 (21,2 %)	11 (25,6 %)		
100 mg	/	/	0	0	31 (23,5 %)	6 (14,0 %)		
300 mg	/	/	16 (14,7 %)	1 (3,2 %)	d	0 (0,0 %)		

Studie	**ARC003 (4 - 17 Jahre)[a]**		**ARC004 (4 - 17 Jahre)[f]**		**ARC010 (4 - 17 Jahre)**		**ARC007 (4 - 17 Jahre)**	
Gruppe	AR101 (n=372 [b])	Placebo (n=124 [b])	C1 (n=109)	C3A (n=31)	AR101 (n=132 [b])	Placebo (n=43 [b])	AR101 (n=337 [b])	Placebo (n=168 [b])
600 mg	/	/	25 (22,9 %)	10 (32,3 %)	/	/		
1000 mg	/	/	68 (62,4 %)	19 (61,3 %)	/	/		
Asthma								
Ja	198 (53,2 %)	77 (55,8 %)	47 (43,1 %)	14 (45,2 %)	56 (42,4 %)	14 (32,6 %)	176 (52,2 %)	77 (45,8 %)
Nein	174 (46,8 %)	61 (44,2 %)	62 (56,9 %)	17 (54,8 %)	76 (57,6 %)	29 (67,4 %)	161 (47,8 %)	91 (54,2 %)
Monate seit der Erdnussallergiediagnose								
Durchschnitt (SD)	91,5 (47,99)	92,0 (47,18)	96,1 (43,67)	80,17 (53,18)	66,92 (43,29)	68,69 (46,88)	93,03 (45,32)	91,21 (45,24)
Median	87,5	84,5	96,36	73,79	59,92	56,53	88,07	93,01
Q1, Q3	53,6; 128,3	59,3; 126,0	61,55; 132,1	41,29; 112,93	37,26; 93,02	28,66; 107,24; 165,3	58,88; 126,61	52,93; 123,75
Min, Max	0; 195	0;207	0,9; 190	0; 183,1	0; 178		0,0; 196,7	0,9; 194,0
Anzahl der bisherigen anaphylaktischen Reaktionen								
0	103 (27,7 %)	35 (28,2 %)	36 (33,0 %)	9 (29,0 %)	74 (56,1 %)	21 (48,8 %)	133 (39,5 %)	61 (36,3 %)
1	161 (43,3 %)	48 (38,7 %)	43 (39,4 %)	14 (45,2 %)	33 (25,0 %)	16 (37,2 %)	131 (38,9 %)	72 (42,9 %)
2	56 (15,1 %)	27 (21,8 %)	17 (15,6 %)	6 (19,4 %)	13 (9,8 %)	5 (11,6 %)	45 (13,4 %)	23 (13,7 %)
3	29 (7,8 %)	7 (5,6 %)	8 (7,3 %)	1 (3,2 %)	8 (6,1 %)	0 (0,0 %)	14 (4,2 %)	10 (6,0 %)
>3	23 (6,2 %)	7 (5,6 %)	5 (4,6 %)	1 (3,2 %)	4 (3,0 %)	1 (2,3 %)	14 (4,2 %)	2 (1,2 %)
Monate seit der letzten anaphylaktischen Reaktion auf Erdnüsse	n=269	n=89	n=74	n=22	n=126		n=204	n=107
Durchschnitt (SD)	60,6 (45,94)	57,3 (42,21)	63,87 (45,96)	64,26 (40,53)	37,59 (36,16)	44,36 (44,22)	58,45 (44,006)	59,01 (46,871)
Median	49,8	51,5	56,18	60,46	24,94	28,5	49,87	50,78
Q1, Q3	24,5; 92,3	21; 87,1	31,14; 97,16	36,07; 90,18	8,86; 59,07	14,21; 64,69	20,45; 88,93	19,80; 84,93
Min, Max	0; 191	0; 182	0,9; 158,5	1,7; 157,7	0,6; 153,8	0,3; 185,2	0,3; 172,6	0,3; 191,8
Derzeitig oder ehemals weitere Allergien (exkl. Erdnuss)								
Ja	353 (94,4 %)	118 (95,2 %)	102 (93,6 %)	29 (93,5 %)	120 (90,9 %)	40 (93,0 %)	326 (96,7 %)	159 (94,6 %)
Nein	19 (5,1 %)	6 (4,8 %)	7 (6,4 %)	2 (6,5 %)	12 (9,1 %)	3 (7,0 %)	11 (3,3 %)	9 (5,4 %)
Allergietyp (exkl. Erdnuss)[e]								
Allergische Rhinitis	266 (71,5 %)	90 (72,6 %)	79 (72,5 %)	20 (64,5 %)	63 (47,7 %)	16 (37,2 %)	256 (76 %)	125 (74,4 %)
Asthma	197 (53,0 %)	65 (52,4 %)	47 (43,1 %)	14 (45,2 %)	56 (42,4 %)	14 (32,6 %)	176 (52,2 %)	77 (45,8 %)
Atopische Dermatitis	236 (63,4 %)	72 (58,1 %)	67 (61,5 %)	22 (71,0 %)	78 (59,1 %)	22 (51,2 %)	195 (57,9 %)	104 (61,9 %)
Nahrungsmittelallergie	245 (65,9 %)	80 (64,5 %)	67 (61,5 %)	17 (54,8 %)	81 (61,4 %)	21 (48,8 %)	219 (65,0 %)	90 (53,6 %)
Andere	22 (5,9 %)	9 (7,3 %)	9 (8,3%)	1 (3,2 %)	28 (21,2 %)	8 (18,6 %)	121 (35,9 %)	59 (35,1 %)
a: Patienten von 18 - 55 Jahren (n=55) sind nicht Teil der Indikation.								

Studie	**ARC003 (4 - 17 Jahre)[a]**		**ARC004 (4 - 17 Jahre)[f]**		**ARC010 (4 - 17 Jahre)**		**ARC007 (4 - 17 Jahre)**	
Gruppe	AR101 (n=372 [b])	Placebo (n=124 [b])	C1 (n=109)	C3A (n=31)	AR101 (n=132 [b])	Placebo (n=43 [b])	AR101 (n=337 [b])	Placebo (n=168 [b])

b: Bei abweichender untersuchter Patientenzahl ist n für das jeweilige Charakteristikum separat angegeben.
c: ps: Erdnuss-spezifisch (*peanut specific*)
d: Durch einen Fehler in der Dateneingabe wird ein Patient (106-024) in einigen Tabellen der Studienbeschreibung geführt, als habe er die 300 mg-Dosis ohne dosislimitierende Symptome vertragen (MTD 300 mg: 1 (0,8 %)). Tatsächlich traten dosislimitierende Symptome bei 300 mg auf und die maximal tolerierte Dosis ist in dieser Tabelle korrekt mit 100 mg angegeben. Die damit einhergehenden prozentualen Veränderungen sind in dieser Tabelle korrigiert dargestellt.
e: Patienten können in mehr als eine Kategorie eingeteilt werden.
f: Angaben zur Baseline entsprechen dem Startzeitpunkt der Vorgängerstudie ARC003.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

ARC003 / PALISADE

Die Phase-III-Studie ARC003 ist eine doppelblinde, multizentrische, multinationale, parallele, randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie. In der Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit AR101 bei Patienten mit Erdnussallergie zwischen 4 und 55 Jahren untersucht. Die Studie besteht aus den drei Phasen: der initialen Aufdosierung (2 Tage), der Dosissteigerung (20 - 40 Wochen) und der Erhaltungsphase (24 - 28 Wochen).

Population

Die Studie schließt Patienten von 4 bis 55 Jahren ein. Da die zu bewertende Indikation nur Patienten im Alter von 4 - 17 Jahren umfasst, werden die klinischen Daten in diesem Dossier nur für diese Patientengruppe beschrieben und analysiert. Insgesamt wurden 499 Patienten im Alter von 4 - 17 Jahren randomisiert. 374 Patienten wurden dem Studienmedikament AR101 zugeordnet, wovon zwei Patienten keine Behandlung erhielten (ein Patient zog das Einverständnis zurück, ein Randomisierungsfehler). Von den 125 Patienten in der Placebogruppe zog ein Patient das Einverständnis vor der Behandlung zurück. 496 Patienten im Alter von 4 - 17 Jahren wurden im Verhältnis 3:1, stratifiziert nach Region (Nordamerika und Europa), auf die Behandlung mit AR101 oder Placebo randomisiert. Insgesamt schlossen 294 von 374 (78,6 %) der mit AR101 behandelten Patienten und 115 der 125 (92 %) mit Placebo behandelten Patienten die Studie erfolgreich ab.

Der Patientenfluss ist in Anhang 4-E mittels CONSORT-Flow-Chart dargestellt (Abbildung 4-8 und Abbildung 4-9).

Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für die Studie ARC003 waren:

- Alter von 4 bis 55 Jahren (einschließlich), wobei für die Nutzenbewertung gemäß Indikation lediglich der Anteil Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren relevant ist
- Klinische Vorgeschichte von Erdnussallergie bzw. Allergie gegen erdnusshaltige Lebensmittel
- Nachweis von anti-Erdnuss IgE-Antikörpern (≥ 0,35 kUA/L, kilo Units Antikörper pro Liter, bestimmt durch ImmunoCAP/UniCAP™ Immunassay) innerhalb der vorangegangenen 12 Monate und/oder positiver Prick-Test (Quaddeldurchmesser von > 3 mm im Vergleich zur Negativkontrolle)
- Auftreten von dosislimitierenden Symptomen bei oder vor 100 mg Erdnussprotein während der Screening-*DBPCFC*
- Schriftliche Einwilligung der Teilnehmer (Erwachsene) bzw. der Eltern/Sorgeberechtigten (Minderjährige)
- Schriftliche Einwilligung minderjähriger Teilnehmer, wenn angebracht (z.B. ab einem Alter von ca. 7 Jahren)
- Weibliche Teilnehmer im gebärfähigen Alter: Verwendung von Empfängnisverhütung
- Keine Überschneidung mit der Adresse eines anderen Teilnehmers

Die Ausschlusskriterien für die Studie ARC003 waren:

- Bekannte Herz-Kreislauf-Erkrankung sowie unkontrollierter Bluthochdruck oder chronische, therapiebedürftige Erkrankungen (ausgenommen sind Asthma, atopische Dermatitis oder Rhinitis), welche ein Risiko hinsichtlich einer nötigen Anpassung der Therapie oder Diät aufweisen
- Auftreten von lebensbedrohlichen Anaphylaxien oder eines anaphylaktischen Schocks in den letzten 60 Tagen vor der Screening-*DBPCFC*
- Diagnose einer eosinophilen Ösophagitis (EoE) oder gastrointestinaler Krankheit (GI), chronischer, wiederkehrender oder schwerer gastroösophagealer Reffluxkrankheit, sowie das Auftreten von Symptomen der Dysphagie oder wiederkehrende gastrointestinale Symptome unklarer Herkunft
- Aktuelle Teilnahme an anderen klinischen interventionellen Studien
- Immuntherapie gegen ein anderes Allergen, bei der sich die Therapie noch in der Dosissteigerung befindet und die Erhaltungsdosis noch nicht erreicht wurde
- Schweres Asthma (Kriterien 5 oder 6 des National Heart, Lung, and Blood Institute NHLBI von 2007)
- Mildes oder moderates Asthma (Kriterien 1-4 des National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI von 2007), falls unkontrolliert (definiert durch einen der folgenden Punkte):
    - Einsekundenkapazität (FEV1) < 80 % des Normwertes für Alter, Geschlecht und Körpergröße, oder Einsekundenkapazität//forcierte Vitalkapazität (FEV1/FVC) < 75 %, mit oder ohne Kontrollmedikation, nur bei Patienten > 6 Jahren, die fähig waren, den Spirometrie-Test durchzuführen) oder

  - Inhalative Kortikosteroide (ICS) in einer täglichen Dosierung von > 500 µg Fluticason (oder vergleichbaren ICS nach NHLBI Dosierungstabelle) oder
  - ein Aufenthalt im Krankenhaus innerhalb des letzten Jahres aufgrund von Asthma
  - eine Aufnahme in der Notaufnahme innerhalb der letzten 6 Monate
- Verwendung von steroidbasierten Medikamenten (intravenös/IV, intramuskulär/IM oder oral/O) in einer der folgenden Weisen:
  - Tägliche orale Einnahme von Steroiden in einem Zeitraum von > 1 Monat innerhalb des vorangegangenen Jahrs oder
  - Steroid-Behandlung (auch Stoßtherapie) innerhalb der letzten 3 Monate vor Studieneintritt oder
  - Mehr als zwei orale Steroid-Behandlungen innerhalb des vorangegangenen Jahres mit einer Dauer von einer Woche oder länger
- Unfähigkeit, die Einnahme von Antihistaminika fünf Halbwertszeiten vor dem ersten Tag der initialen Aufdosierung, Pricktest oder *DBPCFC* zu beenden
- Fehlen eines dem Teilnehmer verträglichen Trägerlebensmittels
- Einnahme eines therapeutischen Antikörpers, sowie Teilnahme an einer Erdnuss-Immuntherapie oder jeglicher Immunmodulatortherapie (ausgenommen Corticosteroide) innerhalb der vorangegangenen 6 Monate
- Einnahme von beta-Blockern (oral), angiotensin converting enzyme (ACE)-Hemmern, AT1-Rezeptorblockern (ARB) oder Kalziumkanalblockern
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Identische Anschrift wie ein anderer Teilnehmer der Studie
- Teilnahme in einer klinischen Studie in den vorangegangenen 30 Tagen oder innerhalb von fünf Halbwertszeiten des zu untersuchenden Produktes (den entsprechend längeren Zeitraum)
- Entwicklung von dosislimitierenden Symptomen bei Einnahme des Placebos während der Screening-*DBPCFC*
- Aktuelle Diagnose einer Mastzellstörung (inkl. Mastozytose, Urtikaria pigmentosa und hereditärem sowie idiopathischen Angioödems)
- Hafer-Allergie
- Hypersensibilität gegen Adrenalin und alle seine Trägerstoffe

Rationale der zentralen Einschlusskriterien für Erdnussallergiker

Eine Erdnussallergie wird leitliniengerecht durch eine nachgewiesene Sensibilisierung, mittels spezifischer IgE und/oder Haut Pricktest, sowie einer klinischen Anamnese zur Sicherstellung einer eindeutigen Symptomvorgeschichte, diagnostiziert (3). In der Studie ARC003 wurden nur Patienten mit einer klinischen Vorgeschichte von Erdnussallergie bzw. einer Allergie gegen erdnusshaltige Lebensmittel eingeschlossen.

Diese Patienten wurden zu Beginn der Studie nochmals auf ihre Sensibilisierung mittels Haut-Pricktest oder Erdnuss-spezifischen IgE-Antikörpern untersucht. Dabei wurden in der Wissenschaft und Praxisrealität etablierte Schwellenwerte als Einschlusskriterium verwendet. Eine höhere Konzentration an Erdnuss-spezifischen IgE oder ein größerer Quaddeldurchmesser im Pricktest korreliert mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Erdnussallergie, allerdings sind keine Vorhersagen über die Schwere zukünftiger Reaktionen möglich. Für die Konzentration Erdnuss-spezifischer IgE-Antikörper im Serum der Patienten wurde ein Schwellenwert von $\geq 0{,}35$ kUA/L als Einschlusskriterium gewählt. In verschiedenen unabhängigen Studien wurde für diesen Schwellenwert eine Sensitivität von > 90 % ermittelt (61, 121, 122). Beim Haut-Pricktest wurde ein Schwellenwert von > 3 mm für den Quaddeldurchmesser (im Vergleich zur Negativkontrolle) gewählt. Gemäß BSACI-Richtlinie für die Diagnose und Behandlung von Erdnuss- und Baumnussallergie ist dieser Cut-off geeignet, um Allergien auszuschließen (123). Beide Schwellenwerte haben daher einen hohen negativen Vorhersagewert: Ist der Patient nicht sensibilisiert, liegt keine Erdnussallergie vor.

Da der Grad der Sensibilisierung allerdings lediglich mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Erdnussallergie korreliert und keine Vorhersagen über die Schwere zukünftiger Reaktionen zulässt, wurde jeder Patient zusätzlich auf klinische Relevanz getestet. Zur Demonstration der Wirksamkeit des Studienprodukts, wurde zu Beginn der Studie eine versehentliche Nahrungsmittelexposition mit Erdnuss in Form einer *DBPCFC* durchgeführt, um die Reaktionsschwelle der Patienten zu bestimmen. In einer praxisbezogenen Beobachtungsstudie an 785 Patienten mit Erdnussallergie (MIRABEL) betrug die mediane symptomauslösende Dosis (= Median ED_{50}) für allergische Reaktionen nach Erdnussexposition etwa 125 mg Erdnussprotein (25 - 75 % Quantile: 34 - 177 mg) bei 238 Patienten (43). Zu einer vergleichbaren Verteilung kam die Studiengruppe „Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling (VITAL) 2.0“ in einer studienübergreifenden retrospektiven Analyse von über 55 Studien mit Nahrungsmitteprovokationen: Die empfindlichsten 50 % der Bevölkerung reagieren auf weniger als 100 mg Erdnussprotein allergisch (124). Daher wurde eine Reaktionsschwelle von 100 mg Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* als Einschlusskriterium gewählt: Nur Patienten, bei denen dosislimitierende und damit nicht mehr tolerierte Symptomen bei 100 mg (oder weniger) Erdnussprotein während der Screening-*DBPCFC* auftraten, wurden in die Studie eingeschlossen.

Studiendesign

Vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation wurde eine doppelblinde, placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*) mit zunehmender Menge Erdnussprotein (bzw. Haferprotein als Placebo) durchgeführt (Screening-*DBPCFC*). Nur Patienten, die dosislimitierende Symptome bei einer Dosis von ≤ 100 mg Erdnussprotein

zeigten (siehe Einschlusskriterien), wurden randomisiert und erhielten im Verlauf der Studie entweder AR101 oder Placebo.

Die Studie war aufgeteilt in drei aufeinander folgende Phasen. In der initialen Aufdosierung am ersten Tag der Behandlungsphase wurde 0,5 - 6 mg Studienmedikation in aufsteigender Dosierung alle 20 - 30 min eingenommen. Am zweiten Tag wurde die Verträglichkeit von 3 mg AR101 oder Placebo bestätigt. In der darauffolgenden Dosissteigerung wurde täglich AR101 oder Placebo eingenommen und die Dosierung in zweiwöchigen Intervallen (Start: 3 mg) erhöht, bis eine tägliche Dosierung von 300 mg erreicht wurde. Die Dosisstufen betrugen 3/6/12/20/40/80/120/160/200/240 und 300 mg. Dabei wurde die jeweils erste Dosierung eines neuen Intervalls unter Aufsicht des Studienarztes verabreicht. Die Dosierung konnte, falls aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen aus Sicht des Arztes angebracht, für weitere 2 Wochen ohne Dosiserhöhung gehalten oder reduziert werden. Bei Stabilisierung des Zustandes des Patienten konnte anschließend die Dosis der Medikation wieder gesteigert werden. Nach Erreichen einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 oder Placebo wurde diese für 24 Wochen oder bis zu einer Gesamtbehandlungszeit von 68 Wochen in der Studie konstant beibehalten. Die verschiedenen Dosierungen der Behandlungsphasen sind in Abbildung 4-2 dargestellt.

Nach erfolgreicher Beendigung der Erhaltungsphase wurde zur Einschätzung der erfolgreichen Desensibilisierung analog zur Screening-*DBPCFC* eine Exit-*DBPCFC* durchgeführt. Die Startdosis von 1 mg galt dabei nur für jene Patienten, die in der Screening-*DBPCFC* 1 mg nicht tolerierten. Alle anderen Patienten starteten direkt mit der nächsthöheren Dosis von 3 mg Erdnussprotein bzw. Placebo. Die verschiedenen Dosierungen der Behandlungsphasen sind in Abbildung 4-2 dargestellt.

Abbildung 4-2: Design der Studie ARC003

Der primärer Endpunkt

- Die höchste Dosis der *DBPCFC* von 1000 mg Erdnussprotein entspricht einer kumulativen Menge von 2043 mg Erdnussprotein, dies entspricht etwa 3 - 4 Erdnüssen (kumulativ: 6 - 7 Erdnüsse). Erfolgreiches Tolerieren dieser Menge Erdnussprotein war der primäre Endpunkt der Studie für Europa (Nordamerika: 600 mg Erdnussprotein als einzelne Dosis bzw. 1043 mg kumulativ).

Weitere Endpunkte

- Tolerieren von 300 / 600 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*

- Tolerieren der im Screening nicht tolerierten 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*
- Veränderung der maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein zwischen Screening- und Exit-*DBPCFC*
- Veränderung der maximalen Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC, insgesamt und nach Systemorganklasse
- Veränderung der maximalen Symptomschwere bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-DBPCFC, insgesamt und nach Systemorganklasse
- Veränderung der maximalen Symptomschwere bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC*
- Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks
- Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition, in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*
- Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition, bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*
- Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation im Vergleich zwischen beiden *DBPCFC*s
- Veränderung der Konzentration an Erdnuss-spezifischen IgE und IgG4 Antikörpern im Blutserum
- Veränderungen im Quaddeldurchmesser im Pricktest
- Veränderung der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ, *Food Allergy related Quality of Life Questionnaire*)
- Veränderung des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Nahrungsmittelallergie (FAIM, *Food Allergy Independent Measure*)
- Behandlungszufriedenheit der Patienten (TSQM-9, *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*) & Einschätzung des Geschmacksempfindens durch eine abschließende Befragung
- Häufigkeit des Auftretens von erkrankungsbezogenen unerwünschten Ereignissen
- Häufigkeit des Auftretens von nicht erkrankungsbezogenen unerwünschten Ereignissen
- Häufigkeit der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation
- Häufigkeit der auftretenden systemischen allergischen Reaktionen
- Häufigkeit der auftretenden allergischen Reaktionen
- Häufigkeit versehentlicher Einnahme von Erdnüssen oder anderen allergenen Lebensmitteln
- Häufigkeit vorzeitiger Studienabbrüche aufgrund von UEs

- Für Teilnehmer mit Asthma: Veränderungen der Asthmakontrolle mittels Asthma Control Test Fragebogen

Patientencharakteristika und Krankheitsvorgeschichte

Die Patienten wurden entweder in Nordamerika (81 %) oder in Europa (19 %) behandelt. Das Durchschnittsalter in dem für die Indikation relevanten, pädiatrischen Anteil der ITT-Population war zu Studienbeginn 9,0 Jahre (Bereich, 4 - 17 Jahre) mit einer Durchschnittsgröße von etwa 140 cm (Standardabweichung: ca. 21 cm) und einem Durchschnittsgewicht von etwa 37 kg (Standardabweichung: ca. 17 kg). Die meisten Probanden waren männlich (etwa 60 %) und weiß (etwa 78 %). Diagnostiziert wurde die Erdnussallergie der Patienten in beiden Behandlungsgruppen im Durchschnitt etwa 92 Monate vor Studieneintritt (Standardabweichung 47 Monate). In beiden Behandlungsarmen lag die letzte anaphylaktische Reaktion auf Erdnuss etwa 60 Monate zurück, wobei eine Standardabweichung von etwas mehr als 40 Monaten in beiden Behandlungsgruppen die Streuung innerhalb der Population verdeutlicht. Mehr als die Hälfte der Probanden in jeder Behandlungsgruppe hatte eine Vorgeschichte von Asthma (etwa 53 %) oder mindestens eine weitere Nahrungsmittelallergie (etwa 65 %). Der mittlere Quaddeldurchmesser im Pricktest nach Provokation mit Erdnussprotein betrug zu Studienbeginn etwa 12,0 mm. Es gab in den beschriebenen Charakteristika keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zwischen den Behandlungsgruppen lagen in wenigen Charakteristika geringfügige Unterschiede vor. Die Konzentration an Erdnuss-spezifischem Immunglobulin E war zu Studienbeginn numerisch leicht erniedrigt in der AR101-Gruppe (Durchschnitt 146,37 kUA/L, Standardabweichung 223,781 kUA/L) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Durchschnitt 198,81 kUA/L, Standardabweichung 309,514 kUA/L), allerdings unterliegen diese Werte einer hohen Streuung wodurch diese Abweichung als nicht bedeutsam erachtet wird.

Die maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein beim Screening-*DBPCFC* betrug 30 mg für 37,6 % der AR101-Gruppe und 42,7 % der Placebogruppe, 10 mg für 28,0 % AR101 und 25,0 % Placebo, 3 mg für 20,7 % AR101 und 20,2 % Placebo, 1 mg 8,3 % AR101 und 7,3 % Placebo, wobei 5,4 % der AR101-Gruppe und 4,8 % der Placebogruppe die 1 mg Dosis nicht tolerierten. Die Verteilung innerhalb der Behandlungsgruppen wird aufgrund der lediglich geringfügigen Unterschiede als vergleichbar angesehen.

Begleitmedikation und Notfallmedikation

Da Erdnussallergiker häufig komorbide sind, konnte die Einnahme von bestimmten Medikamenten während der Studie fortgesetzt werden. Dies galt insbesondere für die Komorbiditäten Asthma, allergische Rhinitis und atopische Dermatitis, mit Ausnahme der später in diesem Abschnitt erwähnten verbotenen Medikamente, und spiegelt so die

Versorgungsrealität wider. Antihistaminika und andere Medikamente, die die Beurteilung einer allergischen Reaktion beeinträchtigen könnten, sollten etwa 5 Halbwertszeiten des Medikaments vor dem ersten Tag der ersten Dosis-Eskalation, den Haut-Pricktest und den *DBPCFCs* abgesetzt werden. Die topische Anwendung von Steroiden nach Haut-Pricktests war erlaubt.

Die folgenden Medikamente waren während der Studie verboten:

- Omalizumab
- Systemische (orale) Kortikosteroide, die während der gesamten Studie über mehr als 3 aufeinanderfolgende Wochen verwendet werden (falls sie verwendet wurden, durfte die Dosis des Studienprodukts während der 3 Tage nach Absetzen der oralen Steroide nicht erhöht worden sein)
- Orale Betablocker
- Angiotensin-konvertierendes Enzym-Hemmer
- Angiotensin-Rezeptor-Blocker
- Kalzium-Kanalblocker
- Trizyklische Antidepressiva

Von der Verwendung immunmodulatorischer (einschließlich immunsuppressiver) Medikamente wurde während der Studie abgeraten. Der Prüfarzt musste die Verwendung eines immunmodulierenden Medikaments mit dem medizinischen Monitor besprechen, bevor es einem Probanden verabreicht wurde. Wenige dieser vor allem lokal wirkenden Medikationen, etwa Kortikosteroide, wurden verabreicht und die Einnahme zwischen den Behandlungsarmen war vergleichbar (s. Tabelle 4-22).

Die Begleitmedikamente, die von mindestens 5 % der Probanden beider Behandlungsgruppen (im Alter von 4 bis 17 Jahren) verwendet wurden, sind nach ATC-Klasse und generischem Medikamentennamen zusammengefasst:

Tabelle 4-22: Übersicht der Begleitmedikamente, die in der Studie ARC003 von mindestens 5 % der Probanden beider Behandlungsgruppen im Alter von 4 bis 17 Jahren verwendet wurden.

ATC Klasse **Generischer Name des Medikaments**	**AR101** **(N = 372)**	**Placebo** **(N = 124)**
Probanden, die irgendein Begleitmedikament erhielten	357 (96,0 %)	120 (96,8 %)
Respiratorisches System	**183 (49,2 %)**	**48 (38,7 %)**
Diphenhydramin Hydrochlorid	93 (25,0 %)	23 (18,5 %)
Guaifenesin	39 (10,5 %)	9 (7,3 %)
Diphenhydramin	37 (9,9 %)	8 (6,5 %)
Muskel- und Skelettapparat	**160 (43,0 %)**	**58 (46,8 %)**
Ibuprofen	156 (41,9 %)	57 (46,0 %)

ATC Klasse Generischer Name des Medikaments	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)
Selektive beta-2-Adrenorezeptor-Agonisten	**158 (42,5 %)**	**58 (46,8 %)**
Salbutamol	137 (36,8 %)	52 (41,9 %)
Salbutamol Sulfat	24 (6,5 %)	8 (6,5 %)
Piperazin Derivate	**154 (41,4 %)**	**50 (40,3 %)**
Cetirizin Hydrochlorid	105 (28,2 %)	29 (23,4 %)
Cetirizin	55 (14,8 %)	22 (17,7 %)
Analgetika	**128 (34,4 %)**	**36 (29,0 %)**
Paracetamol	127 (34,1 %)	33 (26,6 %)
Nasale Präparationen	**107 (28,8 %)**	**30 (24,2 %)**
Fluticasonpropionat	49 (13,2 %)	13 (10,5 %)
Mometasonfuroat	25 (6,7 %)	8 (6,5 %)
Kortikosteroide, dermatologische Anwendung	**91 (24,5 %)**	**30 (24,2 %)**
Hydrokortison	43 (11,6 %)	16 (12,9 %)
Triamcinolon	14 (3,8 %)	9 (7,3 %)
Medikamente für obstruktive Atemwegserkrankungen	**82 (22,0 %)**	**28 (22,6 %)**
Beclometasondipropionat	41 (11,0 %)	9 (7,3 %)
Budesonide	24 (6,5 %)	10 (8,1 %)
Andere Antihistaminika für die systemische Anwendung	**83 (22,3 %)**	**27 (21,8 %)**
Loratadin	41 (11,0 %)	16 (12,9 %)
Antibiotika für die systemische Anwendung	**60 (16,1 %)**	**23 (18,5 %)**
Amoxicillin	49 (13,2 %)	14 (11,3 %)
Glucocorticoide	**67 (18,0 %)**	**14 (11,3 %)**
Fluticasonpropionat	57 (15,3 %)	14 (11,3 %)
Andere Medikamente für obstruktive Atemwegserkrankungen	**46 (12,4 %)**	**14 (11,3 %)**
Montelukast Natrium	31 (8,3 %)	6 (4,8 %)
Montelukast	15 (4,0 %)	7 (5,6 %)
Andere Vitamine, Kombinationen	**42 (11,3 %)**	**10 (8,1 %)**
Vitamine, NOS	41 (11,0 %)	10 (8,1 %)
Makrolide	**26 (7,0 %)**	**12 (9,7 %)**
Azithromycin	25 (6,7 %)	10 (8,1 %)
Influenza Impfstoffe	**19 (5,1 %)**	**5 (4,0 %)**
Influenza Impfstoffe	19 (5,1 %)	5 (4,0 %)

Als Begleitmedikamente wurden jene Medikamente definiert, die zu irgendeinem Zeitpunkt am oder nach dem Datum der ersten Dosis des Studienprodukts eingenommen wurden. Die Medikamente wurden nach der WHO-DD vom Juni 2015 in die ATC-Arzneimittelklasse (Stufe 4) und in die generischen Arzneimittelnamen kodiert. Probanden, die die Einnahme von mehr als einem Medikament meldeten, wurden nur einmal gezählt.
ATC: anatomisch therapeutisch chemische Klassifikation; NOS: nicht anders spezifiziert; WHO DD: World Health Organization Drug Dictionary.
Quelle: (4)

Erdnussallergiker werden bei Auftreten allergischer Reaktionen symptomatisch behandelt. Zur Darstellung der Versorgungsrealität waren Medikamente zur Notfallbehandlung und

Akuttherapie in allen Studien erlaubt. Allen Patienten wurde vor Einnahme der ersten Dosis ein Adrenalin-Autoinjektor verschrieben und es wurde dokumentiert, dass die Probanden (oder die Eltern bzw. der Helfer) in dessen korrekter Anwendung geschult wurden.

In der für die Nutzenbewertung relevanten Altersgruppe von 4 - 17 Jahren (Safety-Population) wurden Notfallmedikamente am häufigstem während der initialen Aufdosierung und Dosissteigerung eingesetzt (69,1 % in AR101, 48,4 % in Placebo) (s. Tabelle 4-23). In der darauffolgenden Erhaltungsphase nahm die Verwendung von Notfallmedikamenten grundsätzlich ab und näherte sich im AR101-Behandlungsarm der Placebo-Gruppe an (44,5 % in AR101, 41,5 % in Placebo). Die nach ATC-Klasse am häufigsten verwendeten Medikamente waren Piperazin-Derivate (Cetirizin/Cetirizin Hydrochlorid), gefolgt von adrenergen und dopaminergen Mitteln (Adrenalin), Glucocorticoiden (Prednison/Prednisolon), selektiven Beta-2-Adrenorezeptor-Agonisten (Salbutamol) und Medikamenten zur Behandlung von Störungen des Stoffwechsels bzw. Verdauungstrakts (Ranitidin).

Die Notfallmedikamente, die von mindestens 2 % der Probanden beider Behandlungsgruppen (im Alter von 4 bis 17 Jahren) verwendet wurden, sind nach ATC-Klasse und generischem Medikamentennamen zusammengefasst:

Tabelle 4-23: Übersicht der Notfallmedikamente, die in der Studie ARC003 von mindestens 2 % der Probanden beider Behandlungsgruppen im Alter von 4 bis 17 Jahren in den verschiedenen Studienphasen verwendet wurden.

ATC Klasse Generischer Name des Medikaments	IDE und Dosissteigerung		Erhaltung (exkl. *DBPCFC*)	
	AR101 (N = 372)	**Placebo (N = 124)**	**AR101 (N = 310)**	**Placebo (N = 118)**
Probanden, die irgendeine Notfallmedikation erhielten	257 (69,1 %)	60 (48,4 %)	138 (44,5 %)	49 (41,5 %)
Respiratorisches System	**161 (43,3 %)**	**37 (29,8 %)**	**81 (26,1 %)**	**23 (19,5 %)**
Diphenhydramine Hydrochlorid	105 (28,2 %)	20 (16,1 %)	52 (16,8 %)	18 (15,3 %)
Diphenhydramin	51 (13,7 %)	11 (8,9 %)	21 (6,8 %)	5 (4,2 %)
Chlorphenamin	4 (1,1 %)	2 (1,6 %)	2 (0,6 %)	0
Dexchlorpheniraminmaleat	1 (0,3 %)	2 (1,6 %)	0	1 (0,8 %)
Piperazin Derivate	**114 (30,6 %)**	**23 (18,5 %)**	**49 (15,8 %)**	**15 (12,7 %)**
Cetirizin Hydrochlorid	72 (19,4 %)	8 (6,5 %)	28 (9,0 %)	6 (5,1 %)
Cetirizin	49 (13,2 %)	13 (10,5 %)	22 (7,1 %)	9 (7,6 %)
Adrenergene und dopaminerge Medikamente	**40 (10,8 %)**	**5 (4,0 %)**	**25 (8,1 %)**	**4 (3,4 %)**
Adrenalin	39 (10,5 %)	5 (4,0 %)	23 (7,4 %)	4 (3,4 %)
Systemisch wirkende hormonelle Präparate, exkl, Sexualhormone und Insulin	**31 (8,3 %)**	**6 (4,8 %)**	**22 (7,1 %)**	**8 (6,8 %)**
Prednison	18 (4,8 %)	3 (2,4 %)	12 (3,9 %)	4 (3,4 %)
Prednisolon	11 (3,0 %)	2 (1,6 %)	4 (1,3 %)	3 (2,5 %)
Methylprednisolon Natrium Succinat	2 (0,5 %)	0	2 (0,6 %)	0
Methylprednisolon	1 (0,3 %)	1 (0,8 %)	1 (0,3 %)	0
Prednisolon Natrium Phosphat	2 (0,5 %)	0	1 (0,3 %)	1 (0,8 %)
Selektive beta-2-Adrenorezeptor Agonisten	**70 (18,8 %)**	**13 (10,5 %)**	**42 (13,5 %)**	**11 (9,3 %)**
Salbutamol	61 (16,4 %)	11 (8,9 %)	33 (10,6 %)	9 (7,6 %)
Salbutamol Sulfat	15 (4,0 %)	3 (2,4 %)	11 (3,5 %)	2 (1,7 %)
Verdauungstrakt und Stoffwechsel	**26 (7,0 %)**	**4 (3,2 %)**	**6 (1,9 %)**	**0**
Ranitidin Hydrochloride	17 (4,6 %)	1 (0,8 %)	4 (1,3 %)	0
Ranitidin	10 (2,7 %)	1 (0,8 %)	2 (0,6 %)	0
Pepciddual	1 (0,3 %)	0	0	0

ATC Klasse Generischer Name des Medikaments	IDE und Dosissteigerung		Erhaltung (exkl. *DBPCFC*)	
	AR101 (N = 372)	**Placebo (N = 124)**	**AR101 (N = 310)**	**Placebo (N = 118)**
Andere Antihistaminika für die systemische Verwendung	**39 (10,5 %)**	**4 (3,2 %)**	**20 (6,5 %)**	**7 (5,9 %)**
Loratadin	24 (6,5 %)	3 (2,4 %)	11 (3,5 %)	5 (4,2 %)
Desloratadin	11 (3,0 %)	1 (0,8 %)	8 (2,6 %)	2 (1,7 %)
H2-Receptor Antagonisten	**6 (1,6 %)**	**1 (0,8 %)**	**7 (2,3 %)**	**0**
Famotidin	6 (1,6 %)	1 (0,8 %)	7 (2,3 %)	0
Blut und blutbildende Organe	**6 (1,6 %)**	**0**	**3 (1,0 %)**	**0**
Natriumchlorid	6 (1,6 %)	0	3 (1,0 %)	0
Medikamente für obstruktive Atemwegserkrankungen	**16 (4,3 %)**	**4 (3,2 %)**	**7 (2,3 %)**	**1 (0,8 %)**
Beclometasondipropionat	6 (1,6 %)	1 (0,8 %)	5 (1,6 %)	0
Glucocorticoide	**9 (2,4 %)**	**4 (3,2 %)**	**8 (2,6 %)**	**0**
Fluticasonpropionat	6 (1,6 %)	1 (0,8 %)	3 (1,0 %)	0
Calciumverbindungen	**15 (4,0 %)**	**1 (0,8 %)**	**1 (0,3 %)**	**0**
Calciumcarbonat	15 (4,0 %)	1 (0,8 %)	1 (0,3 %)	0
Corticosteroide, dermatologische Präparate	**6 (1,6 %)**	**2 (1,6 %)**	**3 (1,0 %)**	**1 (0,8 %)**
Hydrocortison	4 (1,1 %)	0	1 (0,3 %)	1 (0,8 %)
Serotonin (5-HT3) Antagonisten	**5 (1,3 %)**	**0**	**1 (0,3 %)**	**0**
Ondansetron	5 (1,3 %)	0	1 (0,3 %)	0

Die Medikamente wurden nach der WHO-DD, Juni 2015, in die ATC-Arzneimittelklasse (Stufe 4) und in Generika kodiert.
Probanden, die mehr als ein Medikament einnahmen, wurden nur einmal pro Studienzeitraum gezählt. Die Gesamtsummen enthalten kein Screening (nicht dargestellt).
ATC: anatomische therapeutische chemische Klassifikation; exkl.: ausgenommen; IDE: initiale Dosiseskalation; WHO DD: World Health Organization Drug Dictionary.
Quelle: (4)

Während der Screening-*DBPCFC* war der Anteil der Probanden, die Notfallmedikation in jeglicher Form erhielten, zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich (89,0 % AR101 und 87,9 % Placebo) (s. Tabelle 4-24). Bei Abschluss der Studie in der Exit-*DBPCFC* erhielten 31,1 % der Probanden in der AR101-Gruppe und 89,7 % der Probanden in der Placebo-Gruppe Notfallmedikamente (in jeglicher Form). Die nach ATC-Klasse am häufigsten verwendeten Medikamente waren Piperazin-Derivate (Cetirizin/Cetirizin Hydrochlorid), gefolgt von adrenergen und dopaminergen Mitteln (Adrenalin), Glucocorticoiden (Prednison/Prednisolon), selektiven

Beta-2-Adrenorezeptor-Agonisten (Salbutamol) und Medikamenten zur Behandlung von Störungen des Stoffwechsels bzw. Verdauungstrakts (Ranitidin).

Tabelle 4-24: Übersicht der Notfallmedikamente, die in der Studie ARC003 von mindestens 2 % der Probanden beider Behandlungsgruppen im Alter von 4 bis 17 Jahren in der Screening und Exit-*DBPCFC* verwendet wurden.

ATC Klasse Generischer Name des Medikaments	Screening-*DBPCFC*		Exit-*DBPCFC*	
	AR101 (N = 372)	**Placebo (N = 124)**	**AR101 (N = 296)**	**Placebo (N = 116)**
Probanden, die irgendeine Notfallmedikation erhielten	331 (89,0 %)	109 (87,9 %)	92 (31,1%)	104 (89,7 %)
Respiratorisches System	**197 (53,0 %)**	**67 (54,0 %)**	**41 (13,9 %)**	**59 (50,9 %)**
Diphenhydramine Hydrochlorid	118 (31,7 %)	38 (30,6 %)	29 (9,8 %)	35 (30,2 %)
Diphenhydramin	60 (16,1 %)	18 (14,5 %)	9 (3,0 %)	15 (12,9 %)
Chlorphenamin	4 (1,1 %)	2 (1,6 %)	0	1 (0,9 %)
Dexchlorpheniraminmaleat	3 (0,8 %)	5 (4,0 %)	1 (0,3 %)	3 (2,6 %)
Piperazin Derivate	**163 (43,8 %)**	**53 (42,7 %)**	**54 (18,2 %)**	**55 (47,4 %)**
Cetirizin Hydrochlorid	99 (26,6 %)	31 (25,0 %)	37 (12,5 %)	34 (29,3 %)
Cetirizin	62 (16,7 %)	21 (16,9 %)	17 (5,7 %)	21 (18,1 %)
Adrenergene und dopaminerge Medikamente	**142 (38,2 %)**	**44 (35,5 %)**	**29 (9,8 %)**	**60 (51,7 %)**
Adrenalin	141 (37,9 %)	44 (35,5 %)	29 (9,8 %)	59 (50,9 %)
Systemisch wirkende hormonelle Präparate, exkl, Sexualhormone und Insulin	**88 (23,7 %)**	**36 (29,0 %)**	**15 (5,1 %)**	**32 (27,6 %)**
Prednison	39 (10,5 %)	13 (10,5 %)	9 (3,0 %)	9 (7,8 %)
Prednisolon	30 (8,1 %)	15 (12,1 %)	5 (1,7 %)	13 (11,2 %)
Methylprednisolon Natrium Succinat	10 (2,7 %)	6 (4,8 %)	1 (0,3 %)	5 (4,3 %)
Methylprednisolon	4 (1,1 %)	2 (1,6 %)	0	2 (1,7 %)
Prednisolon Natrium Phosphat	1 (0,3 %)	0	0	2 (1,7 %)
Selektive beta-2-Adrenorezeptor Agonisten	**37 (9,9 %)**	**17 (13,7 %)**	**17 (5,7 %)**	**13 (11,2 %)**
Salbutamol	32 (8,6 %)	15 (12,1 %)	16 (5,4 %)	12 (10,3 %)
Salbutamol Sulfat	5 (1,3 %)	2 (1,6 %)	1 (0,3 %)	1 (0,9 %)

ATC Klasse Generischer Name des Medikaments	Screening-*DBPCFC*		Exit-*DBPCFC*	
	AR101 (N = 372)	**Placebo (N = 124)**	**AR101 (N = 296)**	**Placebo (N = 116)**
Verdauungstrakt und Stoffwechsel	**49 (13,2 %)**	**17 (13,7 %)**	**5 (1,7 %)**	**22 (19,0 %)**
Ranitidin Hydrochloride	28 (7,5 %)	12 (9,7 %)	3 (1,0 %)	10 (8,6 %)
Ranitidin	11 (3,0 %)	4 (3,2 %)	2 (0,7 %)	12 (10,3 %)
Pepciddual	10 (2,7 %)	1 (0,8 %)	0	0
Andere Antihistaminika für die systemische Verwendung	**10 (2,7 %)**	**6 (4,8 %)**	**3 (1,0 %)**	**7 (6,0 %)**
Loratadin	3 (0,8 %)	4 (3,2 %)	1 (0,3 %)	4 (3,4 %)
Desloratadin	7 (1,9 %)	2 (1,6 %)	2 (0,7 %)	3 (2,6 %)
H2-Receptor Antagonisten	**19 (5,1 %)**	**8 (6,5 %)**	**8 (2,7 %)**	**10 (8,6 %)**
Famotidin	19 (5,1 %)	8 (6,5 %)	8 (2,7 %)	10 (8,6 %)
Blut und blutbildende Organe	**10 (2,7 %)**	**3 (2,4 %)**	**0**	**6 (5,2 %)**
Natriumchlorid	8 (2,2 %)	2 (1,6 %)	0	5 (4,3 %)
Medikamente für obstruktive Atemwegserkrankungen	**0**	**0**	**1 (0,3 %)**	**0**
Beclometasondipropionat	0	0	0	0
Glucocorticoide	**1 (0,3 %)**	**0**	**0**	**1 (0,9 %)**
Fluticasonpropionat	0	0	0	1 (0,9 %)
Calciumverbindungen	**1 (0,3 %)**	**0**	**0**	**0**
Calciumcarbonat	1 (0,3 %)	0	0	0
Corticosteroide, dermatologische Präparate	**6 (1,6 %)**	**2 (1,6 %)**	**1 (0,3 %)**	**0**
Hydrocortison	5 (1,3 %)	2 (1,6 %)	1 (0,3 %)	0
Serotonin (5-HT3) Antagonisten	**9 (2,4 %)**	**2 (1,6 %)**	**4 (1,4 %)**	**5 (4,3 %)**
Ondansetron	9 (2,4 %)	2 (1,6 %)	4 (1,4 %)	4 (3,4 %)

Die Medikamente wurden nach der WHO-DD, Juni 2015, in die ATC-Arzneimittelklasse (Stufe 4) und in Generika kodiert.
Probanden, die mehr als ein Medikament einnahmen, wurden nur einmal pro Studienzeitraum gezählt. Die Gesamtsummen enthalten kein Screening (nicht dargestellt). ATC: anatomische therapeutische chemische Klassifikation; exkl.: ausgenommen; IDE: initiale Dosiseskalation; WHO DD: World Health Organization Drug Dictionary.

ARC004

Die Phase-III-Studie ARC004 ist die multizentrische, multinationale, offene Nachfolge-Studie zur Studie ARC003. In der Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit AR101 bei Patienten, die die Studie ARC003 erfolgreich abschlossen, untersucht.

Innerhalb von ARC004 wurden verschiedene alternative Dosierungsabstände (u.a. nicht täglich) für die Erhaltungsphase getestet. Für die Nutzenbewertung werden lediglich die Daten aus den Kohorten 1 und 3A der Gruppe 2 beschrieben, da sie als einzige Patientengruppen eine direkte Weiterführung der Erhaltungsphase aus ARC003 gemäß Fachinformation mit täglicher Dosierung repräsentieren und somit Aufschluss über Langzeiteffekte geben (38).

Population

Insgesamt wurden 358 Probanden nach erfolgreichem Abschluss der Studie ARC003 in die die Studie ARC004 eingezogen. 351 dieser Probanden wurden behandelt. 102 Probanden waren Teil des Placebo-Arms in ARC003 und wurden gemäß Protokoll der Gruppe 1 zugeteilt. 256 wurden in Studie ARC003 mit AR101 behandelt und wurden demnach innerhalb Gruppe 2 weiteren Kohorten zugeordnet:

- Gruppe 1 (ehemals Placebo): 102 Probanden – ARC004 abgeschlossen: 55 (53,9 %)
- Gruppe 2 (ehemals AR101): 256 Probanden – ARC004 abgeschlossen: 206 (80,5 %)
  - Kohorte 1: 112 Probanden – ARC004 abgeschlossen: 102
  - Kohorte 2: 48 Probanden – ARC004 abgeschlossen: 38
  - Kohorte 3A: 31 Probanden – ARC004 abgeschlossen: 26
  - Kohorte 3B: 31 Probanden – ARC004 abgeschlossen: 21
  - Kohorte 3C: 34 Probanden – ARC004 abgeschlossen: 19

Die ARC004-Abschlussquote war bei Kohorten mit einmalig täglicher Dosierung (83,9 %-91,1 %) höher als bei nicht täglicher Dosierung (55,9 % - 79,2 %). Der Patientenfluss ist in Anhang 4-E mittels CONSORT-Flow-Chart dargestellt (Abbildung 4-10).

Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien der Studie ARC004 waren:

- Abschluss der Studie ARC003
- Schriftliche Einwilligung der Teilnehmer (Erwachsene) bzw. der Eltern/Sorgeberechtigten (Minderjährige)
- Schriftliche Einwilligung minderjähriger Teilnehmer, wenn angebracht z.B. ab einem Alter von ca. 7 Jahren

- Weibliche Teilnehmer im gebärfähigen Alter: Verwendung von Empfängnisverhütung

Die Ausschlusskriterien der Studie ARC004 waren:

- Vorzeitiger Abbruch der Studie ARC003
- Dieselben Ausschlusskriterien hinsichtlich Krankheitsvorgeschichte wie in ARC003
- Jeglicher Gesundheitszustand des Teilnehmers, der aus Sicht des durchführenden Arztes die Teilnahme aus Gründen der Sicherheit nicht zulässt
- Gilt nur für Gruppe 2: Das Aufzeigen von moderaten oder schweren Symptomen in der Exit-*DBPCFC* bei einer Dosis von ≤ 300 mg (443 mg kumulativ) Erdnussprotein

Studiendesign

Gruppe 1: Patienten aus dem Placeboarm der Studie ARC003 wurden in Gruppe 1 übernommen und mit AR101 behandelt. Die Behandlung lief anfangs analog zu der Behandlung des AR101-Arms in Studie ARC003 ab, mit initialer Dosiseskalation, Dosissteigerung und Erhaltungsphase (24 Wochen). Nach der Erhaltungsphase folgte allerdings keine Exit- sondern eine Post-Erhaltungstherapie *DBPCFC* mit einer Maximaldosis von 2000 mg (kumulative Dosis von 4043 mg) Erdnussprotein. Im Anschluss daran wurden die Patienten in einer erweiterten Erhaltungsphase weiter mit 300 mg AR101 behandelt. Dabei wurde die Medikation zunächst täglich verabreicht und konnte je nach Bedarf bis hin zu einer Verabreichungsintervall von zwei Wochen ausgeweitet werden. Die Länge und Dauer der Erhaltungstherapie sollten durch die Ergebnisse der Kohorten aus Gruppe 2 festgelegt werden. Für die Darstellung des Zusatznutzens von AR101 spielt diese Gruppe keine Rolle, da die Dosierung von der Fachinformation abweicht.

Gruppe 2: In Gruppe 2 wurden alle Patienten der Studie ARC003 eingeschlossen, die mit AR101 behandelt worden waren.

- Kohorte 1: 112 Probanden – ARC004 abgeschlossen: 102
- Kohorte 2: 48 Probanden – ARC004 abgeschlossen: 38
- Kohorte 3A: 31 Probanden – ARC004 abgeschlossen: 26
- Kohorte 3B: 31 Probanden – ARC004 abgeschlossen: 21
- Kohorte 3C: 34 Probanden – ARC004 abgeschlossen: 19

Die ersten 112 Probanden (geplant 120) wurden in die Kohorte 1 übernommen, die folgenden 48 (geplant 50) in Kohorte 2 und alle folgenden in Kohorte 3. Die in Kohorte 3 eingeschlossenen Patienten wurden 1:1:1 randomisiert und zu Kohorte 3A, 3B oder 3C zugeteilt und dementsprechend in verschiedenen zeitlichen Intervallen mit AR101 behandelt. Kohorte 3A und 3B umfassten je 31 Probanden, Kohorte 3C enthielt 34 Probanden. Die verschiedenen Dosierungen der Behandlungsgruppen sind in Abbildung 4-3 dargestellt.

Für die Nutzenbewertung sind lediglich die Daten aus den Kohorten 1 und 3A der Gruppe 2 relevant und werden im Dossier beschrieben, da sie als einzige Patientengruppen eine direkte Weiterführung der Erhaltungsphase aus ARC003 gemäß Fachinformation mit täglicher Dosierung repräsentieren und somit Aufschluss über Langzeiteffekte geben (38).

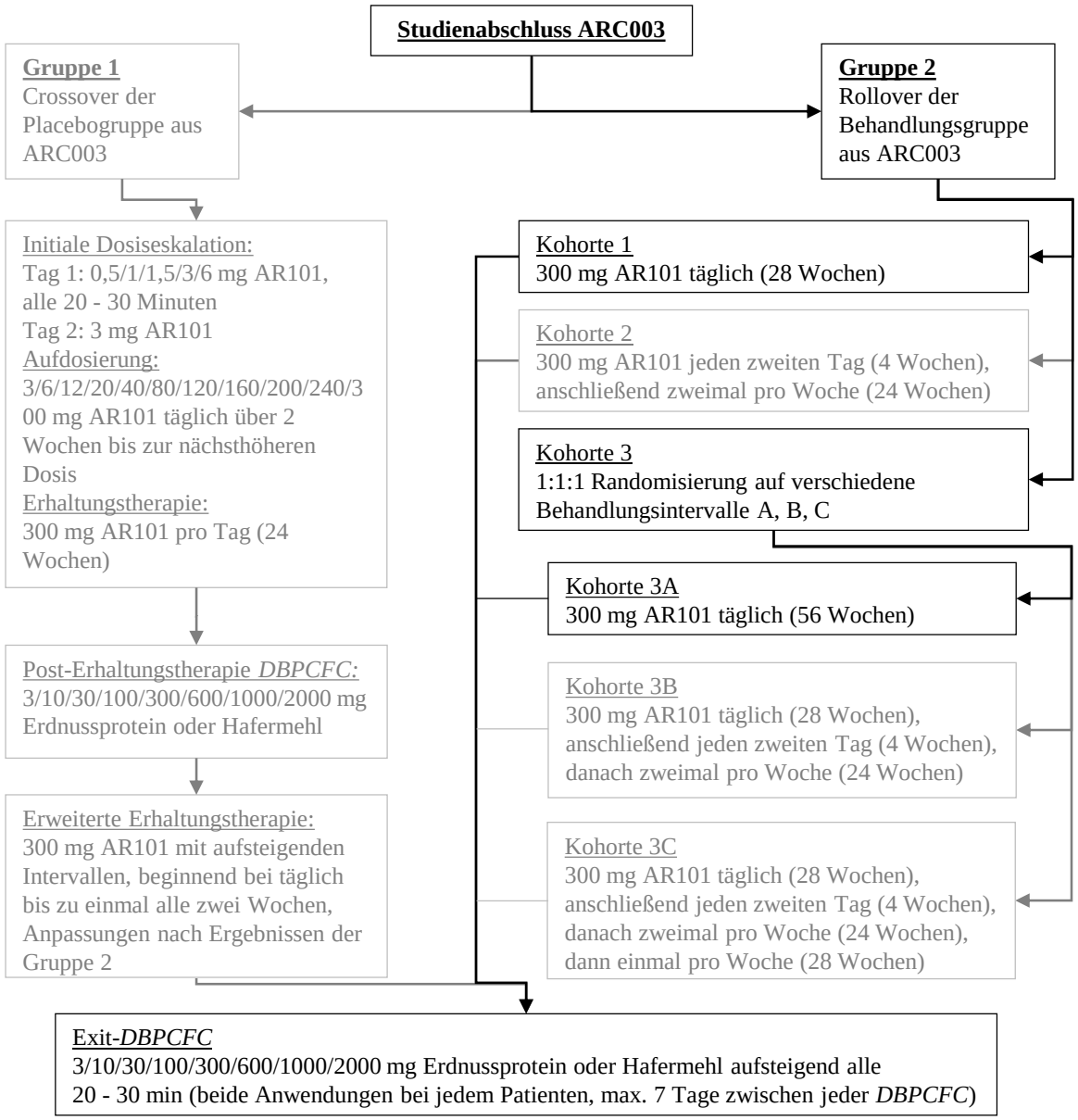


Abbildung 4-3: Design der Studie ARC004: Die für die Behandlung mit AR101 aufgrund ihrer Dosierungsintervalle gemäß Indikation für die Nutzenbewertung relevanten Kohorten der Studie sind in schwarz dargestellt.

Der primäre Endpunkt

Zur Einschätzung einer auch langfristig gewährleisteten Sicherheit von AR101 war der primäre Endpunkt der ARC003-Folgestudie ARC004 die Häufigkeit von behandlungsbezogenen UEs, einschließlich SUEs, während des gesamten Studienzeitraums.

Weitere Endpunkte

- Tolerieren einer Einzeldosis von 300/600/1000/2000 mg (443/1043/2043/4043 mg kumulativ) Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*
- Veränderung der maximalen Symptomschwere bei jedweder Dosierung der *DBPCFC* als dosisunabhängige, generelle Reduktion der Symptomschwere
- Veränderung der maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein Exit-*DBPCFC* und Studienbeginn. Der Studienbeginn ist dabei definiert als die Exit-*DBPCFC* aus ARC003 für beide Behandlungsgruppen.
- Veränderung der Konzentration an Erdnuss-spezifischen IgE und IgG4 Antikörpern im Blutserum
- Veränderungen im Quaddeldurchmesser im Pricktest
- Veränderung der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ, *Food Allergy related Quality of Life Questionnaire*)
- Veränderung des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Nahrungsmittelallergie (FAIM, *Food Allergy Independent Measure*)
- Behandlungszufriedenheit der Patienten mittels TSQM-9 (*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*) & Abschlussfragebogen
- Häufigkeit des Auftretens von UEs, die zur Unterbrechung oder Verlängerung der planmäßigen Dosierung führten
- Häufigkeit der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation
- Häufigkeit der auftretenden Anaphylaxien
- Häufigkeit der auftretenden allergischen Reaktionen
- Häufigkeit versehentlicher Einnahme von Erdnüssen oder anderen allergenen Lebensmitteln
- Häufigkeit vorzeitiger Studienabbrüche aufgrund von UEs oder chronischer/wiederkehrender Gastroenteritis
- Für Teilnehmer mit Asthma: Veränderungen der Asthmakontrolle mittels Asthma Control Test Fragebogen

Patientencharakteristika und Krankheitsvorgeschichte

Als Folgestudie von ARC003 beziehen sich die Baseline-Charakteristika der Studie ARC004 auf das Studienende der Studie ARC003. Für einige Parameter, etwa die Herkunft oder Krankheitsvorgeschichte, gab es demnach allerdings keine Änderungen zum Beginn der Studie ARC003. Für die Nutzenbewertung sind allerdings lediglich die Daten aus den Kohorten 1 und 3A der Gruppe 2 relevant, da diese Kohorten eine direkte Weiterführung der Erhaltungsphase aus ARC003 gemäß Fachinformation mit täglicher Dosierung repräsentieren und somit Aufschluss über Langzeiteffekte geben(38). Im Folgenden werden daher lediglich die Charakteristika der Kohorten 1 und 3A beschrieben.

Die Patienten wurden entweder in Nordamerika (Kohorte 1: 94,5 %, Kohorte 3A: 67,7 %) oder in Europa (K1: 5,5 %, K3A: 32,3 %) behandelt. Die meisten Probanden waren männlich (K1: 52,3 %, K3A: 54,8 %) und weiß (etwa 78 % in K1 und K3A). Der Altersmedian lag in Kohorte 1 mit 11 Jahren etwas höher als in Kohorte 3A mit etwa 9,5 Jahren. Diagnostiziert wurde die Erdnussallergie der Patienten in Kohorte 1 etwa 96 Monate und in Kohorte 3A etwa 80 Monate vor Studieneintritt. In beiden Behandlungsarmen lag die letzte anaphylaktische Reaktion auf Erdnuss etwa 64 Monate zurück, wobei eine Standardabweichung von etwas mehr als 40 Monaten in beiden Behandlungsgruppen die Streuung innerhalb der Population verdeutlicht. In beiden Kohorten 1 und 3A hatten etwa 45 % eine Vorgeschichte von Asthma und über 93 % hatten zu dem Zeitpunkt (oder ehemals) weitere Allergien. Der Median des Quaddeldurchmessers im Pricktest nach Provokation mit Erdnussprotein betrug zu Studienbeginn 11,5 mm in Kohorte 1 und 10 mm in Kohorte 3A. Die Konzentration an Erdnuss-spezifischem Immunglobulin E war in Kohorte 1 (Median: 63,4 kUA/L) im Vergleich zu Kohorte 3A (Median: 42,7 kUA/L) leicht höher, allerdings unterliegen diese Werte einer hohen Streuung.

Begleitmedikation und Notfallmedikation

Da Erdnussallergiker häufig komorbide sind, konnte die Einnahme von bestimmten Medikamenten während der Studie fortgesetzt werden. Dies galt insbesondere für die Komorbiditäten Asthma, allergische Rhinitis und atopische Dermatitis, mit Ausnahme der später in diesem Abschnitt erwähnten verbotenen Medikamente, und spiegelt so die Versorgungsrealität wider. Antihistaminika und andere Medikamente, die die Beurteilung einer allergischen Reaktion beeinträchtigen könnten, sollten etwa 5 Halbwertszeiten des Medikaments vor dem ersten Tag der Haut-Pricktest und den *DBPCFCs* abgesetzt werden. Die topische Anwendung von Steroiden nach Haut-Pricktests war erlaubt.

Die folgenden Medikamente waren während der Studie verboten:

- Therapeutische immunmodulatorische Antikörper (z.B. Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab)

- Systemische (orale) Kortikosteroide, die während der gesamten Studie über mehr als 3 aufeinanderfolgende Wochen verwendet werden (falls sie verwendet wurden, durfte die Dosis des Studienprodukts während der 3 Tage nach Absetzen der oralen Steroide nicht erhöht worden sein)
- Orale Betablocker
- Angiotensin-konvertierendes Enzym-Hemmer
- Angiotensin-Rezeptor-Blocker
- Kalzium-Kanalblocker
- Trizyklische Antidepressiva

Von der Verwendung immunmodulatorischer (einschließlich immunsuppressiver) Medikamente wurde während der Studie abgeraten. Der Prüfarzt musste die Verwendung eines immunmodulierenden Medikaments mit dem medizinischen Monitor besprechen, bevor es einem Probanden verabreicht wurde. Wenige dieser vor allem lokal wirkenden Medikationen, etwa Kortikosteroide, wurden verabreicht (s. Tabelle 4-25*Tabelle 4-22*).

Die Begleitmedikamente, die von mindestens 5 % der Probanden beider Behandlungsgruppen (im Alter von 4 bis 17 Jahren) verwendet wurden, sind nach ATC-Klasse und generischem Medikamentennamen zusammengefasst:

Tabelle 4-25: Übersicht der Begleitmedikamente, die in der Studie ARC004 von mindestens 5 % der Probanden beider Behandlungsgruppen im Alter von 4 bis 17 Jahren verwendet wurden.

ATC Klasse **Generischer Name des Medikaments**	**Kohorte 1** **(N = 109)**	**Kohorte 3A** **(N = 31)**
Probanden, die irgendein Begleitmedikament erhielten	87 (79,8 %)	22 (71,0 %)
Propionsäurederivate	**44 (40,4 %)**	**10 (32,3 %)**
Ibuprofen	44 (40,4 %)	10 (32,3 %)
Piperazin Derivate	**31 (28,4 %)**	**11 (35,5 %)**
Cetirizin	31 (28,4 %)	11 (35,5 %)
Anilide	**30 (27,5 %)**	**9 (29 %)**
Paracetamol	30 (27,5 %)	9 (29 %)
Selektive beta-2-Adrenorezeptor-Agonisten	**14 (12,8 %)**	**6 (19,4 %)**
Salbutamol	14 (12,8 %)	6 (19,4 %)
Glucocorticoide	**13 (11,9 %)**	**6 (19,4 %)**
Fluticason	6 (5,5 %)	1 (3,2 %)
Beclometason	7 (6,4 %)	5 (16,1 %)
Aminoalkylether	**16 (14,7 %)**	**8 (25,8 %)**
Diphenhydramin	16 (14,7 %)	8 (25,8 %)
Kortikosteroide	**21 (19,3 %)**	**4 (12,9 %)**
Fluticason	21 (19,3 %)	4 (12,9 %)
Penicilline, Breitbandantibiotika	**11 (10,1 %)**	**4 (12,9 %)**
Amoxicillin	11 (10,1 %)	4 (12,9 %)
Andere Antihistaminika für die systemische Anwendung	**9 (8,3 %)**	**2 (6,5 %)**
Loratadin	9 (8,3 %)	2 (6,5 %)
Leukotrien Rezeptor Antagonisten	**9 (8,3 %)**	**1 (3,2 %)**
Montelukast	9 (8,3 %)	1 (3,2 %)
Influenza Impfstoffe	**2 (1,8 %)**	**1 (3,2 %)**
Influenza Impfstoffe	2 (1,8 %)	1 (3,2 %)
Neuraminidase Inhibitoren	**3 (2,8 %)**	**1 (3,2 %)**
Oseltamivir	3 (2,8 %)	1 (3,2 %)

Als Begleitmedikamente wurden jene Medikamente definiert, die zu irgendeinem Zeitpunkt am oder nach dem Datum der ersten Dosis des Studienprodukts eingenommen wurden. Die Medikamente wurden nach der WHO-DD vom September 2016 in die ATC-Arzneimittelklasse (Stufe 4) und in die generischen Arzneimittelnamen kodiert. Probanden, die die Einnahme von mehr als einem Medikament meldeten, wurden nur einmal gezählt.
ATC: anatomisch therapeutisch chemische Klassifikation; NOS: nicht anders spezifiziert; WHO DD: World Health Organization Drug Dictionary.
Quelle: (7)

Erdnussallergiker werden bei Auftreten allergischer Reaktionen symptomatisch behandelt. Zur Darstellung der Versorgungsrealität waren Medikamente zur Notfallbehandlung und Akuttherapie in den Studien erlaubt. Bereits zu Beginn der Studie ARC003 wurde allen Patienten vor Einnahme der ersten Dosis ein Adrenalin-Autoinjektor verschrieben und es

wurde dokumentiert, dass die Probanden (oder die Eltern bzw. der Helfer) in dessen korrekter Anwendung geschult wurden. Dies wurde in der Folgestudie ARC004 beibehalten.

In der für die Nutzenbewertung relevanten Altersgruppe von 4 - 17 Jahren (Safety-Population) wurden in der Kohorte 1 Diphenhydramin und Cetirizin als einzige Medikamente in über 10 % der Probanden verwendet. Adrenalin wurde in 6,4 % der Probanden verwendet. In der Kohorte 3A erreichten Aminoalkylether (Diphenhydramin), selektive Beta-2-Adrenorezeptor-Agonisten (Salbutamol) sowie adrenerge und dopaminerge Wirkstoffe (Adrenalin) diese Schwelle von mehr als 10 % der Probanden. Da es sich lediglich um eine Fortsetzung der Erhaltungstherapie aus ARC003 handelt, konnte keine Aufteilung in einzelne Studienphasen vorgenommen werden.

Die Notfallmedikamente, die von mindestens 2 Probanden (im Alter von 4 bis 17 Jahren) verwendet wurden, sind nach ATC-Klasse und generischem Medikamentennamen zusammengefasst:

Tabelle 4-26: Übersicht der Notfallmedikamente, die in der Studie ARC004 von mindestens 2 Probanden im Alter von 4 bis 17 Jahren verwendet wurden.

ATC Klasse **Generischer Name des Medikaments**	**Kohorte 1** **(N = 109)**	**Kohorte 3A** **(N = 31)**
Probanden, die irgendein Begleitmedikament erhielten	28 (25,7 %)	11 (35,5 %)
Aminoalkylether	**18 (16,5 %)**	**5 (16,1 %)**
Diphenhydramin	18 (16,5 %)	5 (16,1 %)
Piperazin Derivate	**12 (11,0 %)**	**3 (9,7 %)**
Cetirizin	12 (11,0 %)	2 (6,5 %)
Selektive beta-2-Adrenorezeptor-Agonisten	**6 (5,5 %)**	**5 (16,1 %)**
Salbutamol	6 (5,5 %)	5 (16,1 %)
Adrenergene und dopaminerge Medikamente	**7 (6,4 %)**	**4 (12,9 %)**
Adrenalin	7 (6,4 %)	4 (12,9 %)
Glucocorticoide	**6 (5,5 %)**	**5 (16,1 %)**
Prednison	3 (2,8 %)	3 (9,7 %)
Prednisolon	1 (0,9 %)	2 (6,5 %)
Methylprednisolon	0	1 (3,2 %)
Dexamethason	1 (0,9 %)	1 (3,2 %)
Glukokortikoide	1 (0,9 %)	0
Propionsäurederivate	**44 (40,4 %)**	**10 (32,3 %)**
Ibuprofen	44 (40,4 %)	10 (32,3 %)
H2-Rezeptorantagonisten	**2 (1,8 %)**	**3 (9,7 %)**
Famotidin	0	3 (9,7 %)
Ranitidin	2 (1,8 %)	0
Andere Antihistaminika für die systemische Anwendung	**5 (4,6 %)**	**2 (6,5 %)**
Loratadin	3 (2,8 %)	1 (3,2 %)
Desloratidin	1 (0,9 %)	1 (3,2 %)

ATC Klasse Generischer Name des Medikaments	Kohorte 1 (N = 109)	Kohorte 3A (N = 31)
Substituierte Alkylamine	**0**	**1 (3,2 %)**
Dexchlorpheniramin	0	0
Chlorphenamin	0	1 (3,2 %)
Kombinationen und Komplexe von Aluminium-, Calcium- und Magnesiumverbindungen	**1 (0,9 %)**	**0**
Tums (Calciumcarbonat)	1 (0,9 %)	0
Serotonin (5-HT3) Antagonisten	**0**	**1 (3,2 %)**
Ondansetron	0	1 (3,2 %)
Kortikosteroide (Gruppe 1)	**2 (1,8 %)**	**0**
Hydrocortison	2 (1,8 %)	0
Antihistaminika für die topische Anwendung	**0**	**1 (3,2 %)**
Diphenhydramin	0	1 (3,2 %)

Als Begleitmedikamente wurden jene Medikamente definiert, die zu irgendeinem Zeitpunkt am oder nach dem Datum der ersten Dosis des Studienprodukts eingenommen wurden. Die Medikamente wurden nach der WHO-DD vom September 2016 in die ATC-Arzneimittelklasse (Stufe 4) und in die generischen Arzneimittelnamen kodiert. Probanden, die die Einnahme von mehr als einem Medikament meldeten, wurden nur einmal gezählt.
ATC: anatomisch therapeutisch chemische Klassifikation; NOS: nicht anders spezifiziert; WHO DD: World Health Organization Drug Dictionary.
Quelle: (7)

Zu Studienende durchliefen die Probanden eine Exit-*DBPCFC*, um das Niveau ihrer Desensibilisierung zu bestimmen. Dabei nahmen etwa 39 % der Probanden in Kohorte 1 (28 Wochen) irgendwelche Notfallmedikamente ein. In Kohorte 3A, in welcher die Erhaltungstherapie bis zu 56 Wochen andauerte, war dieser Anteil auf etwa 12 % deutlich reduziert. Die meisten Notfallmedikamente waren adrenerge und dopaminerge Medikamente (Adrenalin), Piperazinderivate (Cetirizin) und Aminoalkylether (Diphenhydramin) in Kohorte 1 und Piperazinderivate (Cetirizin) und H2-Rezeptorantagonisten (Famotidin) in Kohorte 3A. Die Notfallmedikamente, die von mindestens 2 Probanden (im Alter von 4 bis 17 Jahren) verwendet wurden, sind nach ATC-Klasse und generischem Medikamentennamen zusammengefasst:

Tabelle 4-27: Übersicht der Notfallmedikamente, die in der Studie ARC004 in der Exit *DBPCFC* von mindestens 2 Probanden im Alter von 4 bis 17 Jahren verwendet wurden.

ATC Klasse Generischer Name des Medikaments	Kohorte 1 (N = 103)	Kohorte 3A (N = 26)
Probanden, die irgendein Begleitmedikament erhielten	40 (38,8 %)	3 (11,5 %)
Piperazin Derivate	**22 (21,4 %)**	**2 (7,7 %)**
Cetirizin	22 (21,4 %)	2 (7,7 %)
Adrenergene und dopaminerge Medikamente	**24 (23,3 %)**	**1 (3,8 %)**
Adrenalin	24 (23,3 %)	1 (3,8 %)
Aminoalkylether	**22 (21,4 %)**	**0**
Diphenhydramin	22 (21,4 %)	0

ATC Klasse Generischer Name des Medikaments	Kohorte 1 (N = 103)	Kohorte 3A (N = 26)
Selektive beta-2-Adrenorezeptor-Agonisten	**10 (9,7 %)**	**0**
Salbutamol	10 (9,7 %)	0
Glucocorticoide	**9 (8,7 %)**	**1 (3,8 %)**
Prednisolon	4 (3,9 %)	0
Prednison	3 (2,9 %)	1 (3,8 %)
Methylprednisolon	2 (1,9 %)	0
H2-Rezeptorantagonisten	**7 (6,8 %)**	**2 (7,7 %)**
Ranitidin	6 (5,8 %)	0
Famotidin	1 (1,0 %)	2 (7,7 %)
Andere Antihistaminika für die systemische Anwendung	**1 (1,0 %)**	**0**
Loratadin	0	0
Elektrolyte	**2 (1,9 %)**	**0**
Natriumchlorid	2 (1,9 %)	0

Als Begleitmedikamente wurden jene Medikamente definiert, die zu irgendeinem Zeitpunkt am oder nach dem Datum der ersten Dosis des Studienprodukts eingenommen wurden. Die Medikamente wurden nach der WHO-DD vom September 2016 in die ATC-Arzneimittelklasse (Stufe 4) und in die generischen Arzneimittelnamen kodiert. Probanden, die die Einnahme von mehr als einem Medikament meldeten, wurden nur einmal gezählt.
ATC: anatomisch therapeutisch chemische Klassifikation; NOS: nicht anders spezifiziert; WHO DD: World Health Organization Drug Dictionary.
Quelle: (7)

ARC010 / ARTEMIS

Die Phase-III-Studie ARC010 ist eine europäische, doppelblinde, multizentrische, multinationale, parallele, randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie. In der Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit AR101 bei Patienten mit Erdnussallergie zwischen 4 und 17 Jahren untersucht. Die Studie besteht aus den drei Phasen der initialen Dosiseskalation (1 - 2 Tage), der Dosissteigerung (20 - 40 Wochen) und der Erhaltungsphase (12 - 16 Wochen).

Population

Insgesamt wurden 175 Patienten im Alter von 4 - 17 Jahren im Verhältnis 3:1 randomisiert und so dem Behandlungsarm AR101 oder Placebo zugeteilt. 106 von 132 Patienten (80,3 %) aus der AR101-Gruppe und 40 von 43 Patienten (93,0 %) aus der Placebogruppe schlossen die Studie erfolgreich ab.

Der Patientenfluss ist in Anhang 4-E mittels CONSORT-Flow-Chart dargestellt (Abbildung 4-11).

Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien der Studie ARC010 waren:

- Kinder von 4 bis 17 Jahren (einschließlich)
- Klinische Vorgeschichte einer Allergie gegen Erdnüsse oder erdnusshaltige Lebensmittel
- Nachweis von anti-Erdnuss IgE-Antikörpern (≥ 0,35 kUA/L, kilo Units Antikörper pro Liter, bestimmt durch ImmunoCAP/UniCAP™ Immunassay) innerhalb der vorangegangenen 12 Monate und/oder positiver Prick-Test (Quaddeldurchmesser von > 3 mm im Vergleich zur Negativkontrolle)
- Auftreten von dosislimitierenden Symptomen bei oder vor 300 mg Erdnussprotein während der Screening-*DBPCFC*
- Schriftliche Einwilligung der Teilnehmer (Erwachsene) bzw. der Eltern/Sorgeberechtigten bei Minderjährigen
- Schriftliche Einwilligung minderjähriger Teilnehmer, wenn angebracht z.B. ab einem Alter von ca. 7 Jahren
- Weibliche Teilnehmer im gebärfähigen Alter: Verwendung von Empfängnisverhütung

Die Ausschlusskriterien der Studie ARC010 waren:

- Bekannte Vorgeschichte einer Herz-Kreislauf-Erkrankung sowie unkontrollierter Bluthochdruck
- Teilnehmer, die innerhalb der vorangegangenen 60 Tage vor Screening einen lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock oder eine Anaphylaxie erlitten
- Vorgeschichte einer chronischen Erkrankung (ausgenommen Asthma, atopische Dermatitis oder allergische Rhinitis, einschließlich Autoimmunerkrankung und Malignome innerhalb der vorangegangen 5 Jahre), bei der ein signifikantes Risiko besteht, die Behandlung während der Studie anpassen zu müssen
- Vorgeschichte einer eosinophilen Ösophagitis (EoE), einer anderen eosinophilen gastrointestinalen (GI) Krankheit, chronischer, wiederkehrender oder schwerer gastroösophagealer Reffluxkrankheit, sowie das Auftreten von Symptomen der Dysphagie oder GI
- Teilnahme in einer klinischen Studie in den letzten 30 Tagen oder innerhalb von fünf Halbwertszeiten des zu untersuchenden Produktes (den entsprechend längeren Zeitraum)
- Teilnehmer, die bereits mindestens eine Dosis AR101 erhalten haben
- Teilnahme an einer anderen erdnussspezifischen Immuntherapie innerhalb der vorangegangenen 5 Jahre
- Derzeitige Teilnahme an einer Immuntherapie, in der die Erhaltungsphase noch nicht erreicht ist
- Schweres Asthma (Kriterien 5 oder 6 des National Heart, Lung, and Blood Institute NHLBI von 2007)

- Mildes oder moderates Asthma (Kriterien 1-4 des National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI von 2007), falls unkontrolliert (definiert durch einen der folgenden Punkte):
    - Einsekundenkapazität (FEV1) < 80 % des Normwertes für Alter, Geschlecht und Körpergröße, oder Einsekundenkapazität//forcierte Vitalkapazität (FEV1/FVC) < 75 %, mit oder ohne Kontrollmedikation, nur bei Patienten > 6 Jahren, die fähig waren, den Spirometrie-Test durchzuführen) oder
    - Inhalative Kortikosteroide (ICS) in einer täglichen Dosierung von > 500 µg Fluticason (oder vergleichbaren ICS nach NHLBI Dosierungstabelle) oder
    - ein Aufenthalt im Krankenhaus innerhalb des letzten Jahres aufgrund von Asthma
    - eine Aufnahme in der Notaufnahme innerhalb der letzten 6 Monate
- Verwendung von steroidbasierten Medikamenten (intravenös, intramuskulär oder oral) in einer der folgenden Weisen:
    - Tägliche orale Einnahme von Steroiden in einem Zeitraum von > 1 Monat innerhalb des vorangegangenen Jahrs oder
    - Steroid-Behandlung (auch Stoßtherapie) innerhalb der letzten 3 Monate vor Studieneintritt oder
    - Mehr als zwei orale Steroid-Behandlungen innerhalb des vorangegangenen Jahres mit einer Dauer von einer Woche oder länger
- Unfähigkeit, die Einnahme von Antihistaminika fünf Halbwertszeiten vor dem ersten Tag der Eskalation, Pricktest oder DBPCFC zu beenden
- Nichtvorhandensein eines verträglichen Träger-Lebensmittels, welches beim Teilnehmer keine allergischen Reaktionen auslöst
- Einnahme eines therapeutischen Antikörpers oder anderer Immunmodulatoren (ausgenommen Aeroallergene, Immuntherapien mit Gift oder Kortikosteroiden) innerhalb der vorangegangenen 6 Monate vor dem Screening
- Einnahme von beta-Blockern (oral), angiotensin converting enzyme (ACE)-Hemmern, AT1-Rezeptorblockern (ARB) oder Kalziumkanalblockern
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Identische Anschrift wie ein anderer Teilnehmer der Studie
- Teilnehmer, die in der Screening-*DBPCFC* bei Einnahme des Placebos dosislimitierende Symptome zeigen
- Vorgeschichte einer Mastzellstörung (inkl. Mastozytose, Urticaria pigmentosa, chronische Idiopathie oder chrionische Nesselsucht (ausgenommen einfache Dermographismen) und hereditäres sowie idiopathisches Angioödem)
- Allergie gegen Hafer
- Unverträglichkeit/Hypersensibilität gegenüber Adrenalin oder Hilfsstoffen von AR101
- Sicherheitsbedenken des untersuchenden Arztes
- Teilnehmer, die in einem Verhältnis oder Abhängigkeit zum Sponsor stehen (Interessenskonflikt)

- Vorgeschichte von Alkohol und/oder Drogenmissbrauch

Rationale der zentralen Einschlusskriterien für Erdnussallergiker

Eine Erdnussallergie wird leitliniengerecht durch eine nachgewiesene Sensibilisierung, mittels spezifischer IgE und/oder Haut Pricktest, sowie einer klinischen Anamnese zur Sicherstellung einer eindeutigen Symptomvorgeschichte, diagnostiziert (3). In der Studie ARC010 wurden nur Patienten mit einer klinischen Vorgeschichte von Erdnussallergie bzw. einer Allergie gegen erdnusshaltige Lebensmittel eingeschlossen.

Diese Patienten wurden dennoch auf ihre Sensibilisierung mittels Haut-Pricktest oder Erdnuss-spezifischen IgE-Antikörpern untersucht. Dabei wurden in der Wissenschaft und Praxisrealität etablierte Schwellenwerte als Einschlusskriterium verwendet. Eine höhere Konzentration an Erdnuss-spezifischen IgE oder ein größerer Quaddeldurchmesser im Pricktest korreliert mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Erdnussallergie, allerdings sind keine Vorhersagen über die Schwere zukünftiger Reaktionen möglich. Für die Konzentration Erdnuss-spezifischer IgE-Antikörper im Serum der Patienten wurde ein Schwellenwert von $\geq 0{,}35$ kUA/L als Einschlusskriterium gewählt. In verschiedenen unabhängigen Studien wurde für diesen Schwellenwert eine Sensitivität von > 90 % ermittelt (61, 121, 122). Beim Haut-Pricktest wurde ein Schwellenwert von > 3 mm für den Quaddeldurchmesser (im Vergleich zur Negativkontrolle) gewählt. Gemäß BSACI-Richtlinie für die Diagnose und Behandlung von Erdnuss- und Baumnussallergie ist dieser Cut-off geeignet, um Allergien auszuschließen (123). Beide Schwellenwerte haben daher einen hohen negativen Vorhersagewert: Ist der Patient nicht sensibilisiert, liegt keine Erdnussallergie vor.

Da der Grad der Sensibilisierung allerdings lediglich mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Erdnussallergie korreliert und keine Vorhersagen über die Schwere zukünftiger Reaktionen zulässt, wurde jeder Patient zusätzlich auf klinische Relevanz getestet. Zur Demonstration der Wirksamkeit des Studienprodukts, wurde zu Beginn der Studie eine versehentliche Nahrungsmittelexposition mit Erdnuss in Form einer *DBPCFC* durchgeführt, um die Reaktionsschwelle der Patienten zu bestimmen (8). In einer praxisbezogenen Beobachtungsstudie mit Erdnussallergie (MIRABEL) betrug die mediane symptomauslösende Dosis (= Median ED_{50}) für allergische Reaktionen nach Erdnussexposition etwa 125 mg Erdnussprotein (25 - 75 % Quantile: 34 - 177 mg) bei 238 Patienten (43). Zu einer vergleichbaren Verteilung kam die Studiengruppe „Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling (VITAL) 2.0“ in einer studienübergreifenden retrospektiven Analyse von über 55 Studien mit Nahrungsmittel-provokationen: Die empfindlichsten 50 % der Bevölkerung reagieren auf weniger als 100 mg Erdnussprotein allergisch (124). Daher wurde bei der chronologisch vorherigen Studie ARC003 eine Reaktionsschwelle von 100 mg Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* als Einschlusskriterium gewählt: Nur Patienten, bei denen dosislimitierende und damit nicht mehr tolerierte Symptomen bei 100 mg (oder weniger) Erdnussprotein während der

Screening-*DBPCFC* auftraten, wurden in die Studie eingeschlossen. Diese Reaktionsschwelle nach Einnahme von bis zu 100 mg Erdnussprotein bei der Screening-*DBPCFC*, wurde vom G-BA im Beratungsgespräch 2016 als restriktiv angesehen, da weniger sensible Patienten nicht aufgenommen wurden (1). In Übereinstimmung mit dem vom G-BA erhaltenen Ratschlag wurde die Studienpopulation von ARC010 beim Konzipieren des Studiendesigns dahingehend ausgeweitet, dass auch Patienten, die 100 mg Erdnussprotein vertrugen und dosislimitierende Symptome erst nach der Einnahme von bis zu 300 mg Erdnussprotein aufwiesen, mit in die Studie aufgenommen wurden (8). Dadurch wurden in ARC010 36 der insgesamt 175 Studienteilnehmer (etwa 21 %, Safety-Population) eingeschlossen, die auf Basis der ursprünglichen Einschlusskriterien von ARC003 ausgeschlossen worden wären.

Studiendesign

Vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation wurde eine doppelblinde, placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*) mit zunehmender Menge Erdnussprotein (bzw. Haferprotein als Placebo) durchgeführt (Screening-*DBPCFC*). Nur Patienten, die spätestens bei der 300 mg Dosis dosislimitierende Symptome entwickelten (siehe Abbildung 4-4), wurden randomisiert und erhielten im Verlauf der Studie entweder AR101 oder Placebo.

Die Studie war aufgeteilt in drei aufeinander folgende Phasen. In der initialen Dosiseskalation am ersten Tag der Behandlungsphase wurde 0,5 - 6 mg Studienmedikation in aufsteigender Dosierung alle 20 - 30 min eingenommen. Am zweiten Tag wurde die Verträglichkeit von 3 mg AR101 oder Placebo bestätigt. In der darauffolgenden Dosissteigerung wurde täglich AR101 oder Placebo eingenommen und die Dosierung in zweiwöchigen Intervallen (Start: 3 mg) erhöht, bis eine tägliche Dosierung von 300 mg erreicht wurde. Dabei wurde die jeweils erste Dosierung eines neuen Intervalls in der Studienklinik verabreicht. Die Dosierung konnte, falls aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen aus Sicht des Arztes angebracht, für weitere 2 Wochen gehalten oder reduziert werden, bevor die Dosissteigerung erneut versucht werden konnte. Nach Erreichen einer täglichen Dosierung von 300 mg AR101 oder Placebo wurde diese für 12 Wochen oder bis zu einer Gesamtbehandlungszeit von 56 Wochen beibehalten.

Nach erfolgreicher Beendigung der Erhaltungsphase wurde zum Einschätzen der erfolgreichen Desensibilisierung analog zur Screening-*DBPCFC* eine Exit-*DBPCFC* durchgeführt. Die Startdosis von 1 mg galt dabei nur für jene Patienten, die in der Screening-*DBPCFC* 1 mg nicht tolerierten. Alle anderen Patienten starteten direkt mit der nächsthöheren Dosis von 3 mg Erdnussprotein bzw. Placebo. Die verschiedenen Dosierungen der jeweiligen *DBPCFC*s und der Behandlungsphasen sind in Abbildung 4-4 dargestellt.

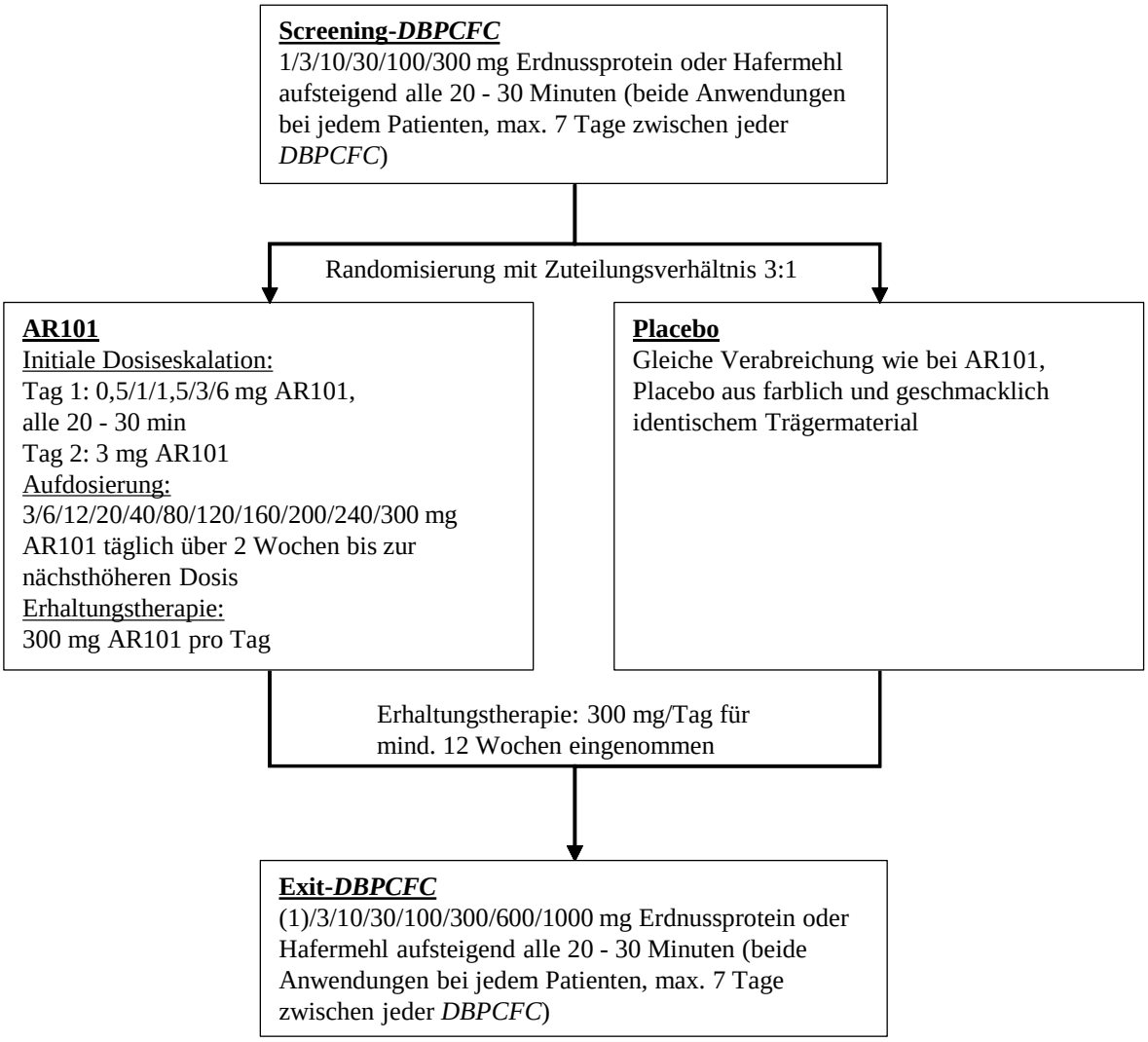


Abbildung 4-4: Design der Studie ARC010

Der primärer Endpunkt

- Die höchste Dosis der *DBPCFC* von 1000 mg Erdnussprotein entspricht einer kumulativen Menge von 2043 mg Erdnussprotein, dies entspricht etwa 3 - 4 Erdnüssen (kumulativ: 6 - 7 Erdnüsse). Erfolgreiches Tolerieren dieser Menge Erdnussprotein war der a priori geplante primäre Endpunkt der Studie.

Weitere Endpunkte

- Tolerieren von 300 / 600 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*
- Tolerieren der im Screening nicht tolerierten 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*

- Veränderung der maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein zwischen Screening- und Exit-*DBPCFC*
- Veränderung der maximalen Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC, insgesamt und nach Systemorganklasse
- Veränderung der maximalen Symptomschwere bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-DBPCFC, insgesamt und nach Systemorganklasse
- Veränderung der maximalen Symptomschwere bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC*
- Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks
- Symptomfreiheit bei einer Simulation einer versehentlichen Exposition mit Erdnussprotein, in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*
- Symptomfreiheit bei einer Simulation einer versehentlichen Exposition mit Erdnussprotein bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*
- Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation im Vergleich zwischen beiden *DBPCFC*s
- Veränderung der Konzentration an Erdnuss-spezifischen IgE und IgG4 Antikörpern im Blutserum
- Veränderungen im Quaddeldurchmesser im Pricktest
- Veränderung der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ, *Food Allergy related Quality of Life Questionnaire*)
- Veränderung des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Nahrungsmittelallergie (FAIM, *Food Allergy Independent Measure*)
- Behandlungszufriedenheit der Patienten (TSQM-9, *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*) & Einschätzung des Geschmacksempfindens durch eine abschließende Befragung
- Häufigkeit des Auftretens von erkrankungsbezogenen unerwünschten Ereignissen
- Häufigkeit des Auftretens von nicht erkrankungsbezogenen unerwünschten Ereignissen
- Häufigkeit der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation
- Häufigkeit der auftretenden systemischen allergischen Reaktionen
- Häufigkeit der auftretenden allergischen Reaktionen
- Häufigkeit versehentlicher Einnahme von Erdnüssen oder anderen allergenen Lebensmitteln
- Häufigkeit vorzeitiger Studienabbrüche aufgrund von UEs
- Für Teilnehmer mit Asthma: Veränderungen der Asthmakontrolle mittels Asthma Control Test Fragebogen

Patientencharakteristika und Krankheitsvorgeschichte

Die Studie ARC010 ist eine rein europäische Studie. Die meisten Teilnehmer waren weiß (etwa 81 %) und vorwiegend männlich (etwa 60 %). Im Durchschnitt waren die Patienten etwa 9 Jahre alt, 137 cm groß und 35 kg schwer. Diagnostiziert wurde die Erdnussallergie im Durchschnitt etwa 66 Monate vor Studieneintritt, wobei etwa die Hälfte der Patienten in beiden Armen bis zum Studieneintritt keine anaphylaktische Reaktion hatten. Der mittlere Quaddeldurchmesser im Pricktest nach Provokation mit Erdnussprotein betrug zu Studienbeginn etwa 10,5 mm. Es gab in den beschriebenen Charakteristika keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zwischen den Behandlungsgruppen lagen in wenigen Charakteristika geringfügige Unterschiede vor. Das Durchschnittsalter der Placebogruppe der ITT-Population lag zu Studienbeginn mit 9,5 Jahren leicht über dem der AR101 Behandlungsgruppe mit 9,0 Jahren. Dementsprechend war der Anteil Probanden im Alter von 4 bis 11 Jahren für die Placebogruppe ebenfalls geringfügig niedriger (73,5 % AR101 und 69,8 % Placebo). Damit einhergehend waren die Patienten in der Placebogruppe mit im Durchschnitt 138,74 cm und 35,5 kg unwesentlich größer und schwerer als Patienten der AR101 Gruppe mit 136,74 cm und 34,21 kg. Die meisten Probanden waren männlich und jener Anteil männlicher Patienten war in der AR101 Behandlungsgruppe leicht höher im Vergleich zur Placebogruppe (62,8 % AR101 und 51,5 % Placebo). In der AR101 Behandlungsgruppe war der Anteil Patienten mit einer Vorgeschichte von Asthma (42,4 % AR101 und 32,6 % Placebo) sowie der Anteil Patienten mit mindestens einer weiteren Nahrungsmittelallergie (61,4 % AR101 und 48,8 % Placebo) etwas höher als in der Placebogruppe. Diese lediglich geringfügigen Unterschiede in den Behandlungsgruppen werden als unbedeutsam erachtet.

Die Konzentration an Erdnuss-spezifischem Immunglobulin E war in der AR101-Gruppe numerisch leicht höher (Durchschnitt 136,49 kUA/L, Standardabweichung 241,991 kUA/L) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Durchschnitt 114,03 kUA/L, Standardabweichung 140,679 kUA/L), allerdings unterliegen diese Werte einer hohen Streuung wodurch diese Abweichung als nicht relevant erachtet wird.

In beiden Behandlungsarmen hatten etwa 2,5 % der Patienten zu Beginn der Studie bereits mehr als drei anaphylaktische Reaktionen, wobei der Anteil Patienten mit exakt 3 anaphylaktischen Reaktionen in der AR101 Gruppe höher war (6,1 % AR101 und 0 % Placebo). Dem gegenüber steht eine erhöhte Anzahl Patienten mit 1 - 2 anaphylaktischen Reaktionen in der Placebogruppe (34,8 % AR101 und 48,8 % Placebo). Die maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein beim Screening-*DBPCFC* betrug 100 mg für 23,5 % der AR101-Gruppe und 14,0 % der Placebogruppe, 30 mg für 21,2 % AR101 und 25,6 % Placebo, 10 mg für 22,0 % AR101 und 25,6 % Placebo, 3 mg 11,4 % AR101 und 14,0 % Placebo, 1 mg für 9,8 % AR101 und 14,0 % Placebo wobei 12,1 % der AR101-Gruppe und 7,0 % der Placebogruppe die 1 mg Dosis nicht tolerierten. Durch einen Fehler in der Dateneingabe wird ein Patient (106-024) in einigen Tabellen der Studienbeschreibung geführt, als habe er die 300 mg-Dosis ohne dosislimitierende Symptome vertragen (s. Tabelle

4-21). Tatsächlich traten dosislimitierende Symptome bei 300 mg auf und die maximal tolerierte Dosis beträgt 100 mg Erdnussprotein. Die Verteilung der tolerierten Dosis Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* innerhalb der Behandlungsgruppen wird aufgrund der lediglich geringfügigen Unterschiede als vergleichbar angesehen.

Begleitmedikation und Notfallmedikation

Da Erdnussallergiker häufig komorbide sind, konnte die Einnahme von bestimmten Medikamenten während der Studie fortgesetzt werden. Dies galt insbesondere für die Komorbiditäten Asthma, allergische Rhinitis und atopische Dermatitis, mit Ausnahme der später in diesem Abschnitt erwähnten verbotenen Medikamente, und spiegelt so die Versorgungsrealität wider. Antihistaminika und andere Medikamente, die die Beurteilung einer allergischen Reaktion beeinträchtigen könnten, sollten etwa 5 Halbwertszeiten des Medikaments vor dem ersten Tag der ersten Dosis-Eskalation, den Haut-Pricktest und den *DBPCFCs* abgesetzt werden. Die topische Anwendung von Steroiden nach Haut-Pricktests war erlaubt. Von der Verwendung immunmodulierender (einschließlich immunsuppressiver) Medikamente wurde während der Studie abgeraten. Der Prüfarzt musste die Verwendung eines immunmodulierenden Medikaments mit dem medizinischen Monitor besprechen, bevor es einem Probanden verabreicht wurde.

Die folgenden Medikamente waren während der Studie verboten:

- Therapeutische Antikörper (z.B. Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Dupilumab) durften ab 6 Monaten vor dem Screening nicht mehr verwendet wurden
- Systemische (orale) Kortikosteroide, die während der gesamten Studie über mehr als 3 aufeinanderfolgende Wochen verwendet werden (falls sie verwendet wurden, durfte die Dosis des Studienprodukts während der 3 Tage nach Absetzen der oralen Steroide nicht erhöht worden sein)
- Orale Betablocker
- Angiotensin-konvertierendes Enzym-Hemmer
- Angiotensin-Rezeptor-Blocker
- Kalzium-Kanalblocker
- Trizyklische Antidepressiva

Von der Verwendung immunmodulierender (einschließlich immunsuppressiver) Medikamente wurde während der Studie abgeraten. Der Prüfarzt musste die Verwendung eines immunmodulierenden Medikaments mit dem medizinischen Monitor besprechen, bevor es einem Probanden verabreicht wurde.

Die Begleitmedikamente, die von mindestens 5 % der Probanden beider Behandlungsgruppen verwendet wurden, sind nach ATC-Klasse und generischem Medikamentennamen zusammengefasst:

Tabelle 4-28: Übersicht der Begleitmedikamente, die von mindestens 5 % der Probanden beider Behandlungsgruppen in der Studie ARC010 verwendet wurden.

ATC Klasse **Generischer Name des Medikaments**	**AR101** **(N = 132)**	**Placebo** **(N = 43)**
Probanden, die irgendein Begleitmedikament erhielten	110 (83,3 %)	40 (93 %)
Aniline	**72 (54,5 %)**	**29 (67,4 %)**
Paracetamol	72 (54,5 %)	29 (67,4 %)
Propionsäurederivate	**55 (41,7 %)**	**23 (53,5 %)**
Ibuprofen	55 (41,7 %)	23 (53,5 %)
Selektive beta-2-Adrenorezeptor-Agonisten	**55 (41,7 %)**	**14 (32,6 %)**
Salbutamol	55 (41,7 %)	11 (25,6 %)
Terbutalinsulfat	0	3 (7,0 %)
Piperazinderivate	**43 (32,6 %)**	**12 (27,9 %)**
Cetirizin	43 (32,6 %)	12 (27,9 %)
Glucocorticoide	**39 (29,5 %)**	**14 (32,6 %)**
Beclometason	18 (13,6 %)	2 (4,7 %)
Fluticason	10 (7,6 %)	8 (18,6 %)
Prednisolon	9 (6,8 %)	2 (4,7 %)
Budesonid	5 (3,8 %)	5 (11,6 %)
Andere Antihistaminika für die systemische Anwendung	**22 (16,7 %)**	**10 (23,3 %)**
Loratadin	11 (8,3 %)	6 (14,0 %)
Desloratidin	11 (8,3 %)	5 (11,6 %)
Corticosteroide	**16 (12,1 %)**	**7 (16,3 %)**
Fluticason	13 (9,8 %)	2 (4,7 %)
Mometason	3 (2,3 %)	4 (9,3 %)
Tixocortol	0	3 (7 %)
Breitbandpenicilline	**11 (8,3 %)**	**3 (7 %)**
Amoxicillin	11 (8,3 %)	3 (7 %)
Adrenerge Substanzen in Kombination mit Kortikosteroide oder anderen Medikamenten, exkl. Anticholinergika	**9 (6,8 %)**	**0**
Seretide	9 (6,8 %)	0
Corticosteroide, schwach (Gruppe I)	**6 (4,5 %)**	**3 (7 %)**
Hydrocortison	6 (4,5 %)	3 (7 %)
Leukotrien Rezeptor Antagonisten	**8 (6,1 %)**	**1 (2,3 %)**
Montelukast	8 (6,1 %)	1 (7 %)

ATC Klasse Generischer Name des Medikaments	AR101 (N = 132)	Placebo (N = 43)
Penicillin Kombinationen, inkl. Beta-Lactamase Inhibitoren	**4 (3 %)**	**3 (7 %)**
Augmentin	4 (3 %)	3 (7 %)
Corticosteroide, potent (Gruppe III)	**4 (3 %)**	**3 (7 %)**
Betamethason	4 (3 %)	3 (7 %)
Impfstoffe gegen Meningokokken	**3 (2,3 %)**	**3 (7 %)**
Impfstoff gegen Meningokokken	3 (2,3 %)	3 (7 %)
Pertussis Impfstoffe	**2 (1,5 %)**	**3 (7 %)**
Vakzin ipad D.T.C.	2 (1,5 %)	3 (7 %)
Andere Emollienzien und Protektiva	**1 (0,8 %)**	**3 (7 %)**
Andere Emollienzien und Protektiva	1 (0,8 %)	3 (7 %)

Als Begleitmedikamente wurden jene Medikamente definiert, die zu irgendeinem Zeitpunkt am oder nach dem Datum der ersten Dosis des Studienprodukts eingenommen wurden. Die Medikamente wurden nach der WHO-DDE vom September 2016 in die ATC-Arzneimittelklasse (Stufe 4) und in die generischen Arzneimittelnamen kodiert. Stufe 3 wurde präsentiert, wenn Stufe 4 fehlte, und Stufe 2 wurde präsentiert, wenn sowohl Stufe 3 als auch Stufe 4 fehlte. Probanden, die die Einnahme von mehr als einem Medikament meldeten, wurden nur einmal gezählt.
ATC: anatomisch therapeutisch chemische Klassifikation; NOS: nicht anders spezifiziert; WHO DD: World Health Organization Drug Dictionary Enhanced.
Quelle: (5)

Erdnussallergiker werden bei Auftreten allergischer Reaktionen symptomatisch behandelt. Zur Darstellung der Versorgungsrealität waren Medikamente zur Notfallbehandlung und Akuttherapie in allen Studien erlaubt. Allen Patienten wurde vor Einnahme der ersten Dosis ein Adrenalin-Autoinjektor verschrieben und es wurde dokumentiert, dass die Probanden (oder die Eltern bzw. der Helfer) in dessen korrekter Anwendung geschult wurden.

Am häufigsten wurden Notfallmedikamente während der Aufdosierung eingesetzt (51,2 % in AR101, 32,6 % in Placebo), gefolgt von der Erhaltungsphase (30,6 % in AR101, 24,4 % in Placebo) und der initialen Dosiseskalation (15,9 % in AR101, 2,3 % in Placebo). Die nach ATC-Klasse am häufigsten verwendeten Medikamente waren Piperazin-Derivate (Cetirizin), gefolgt von Glucocorticoiden (Prednisolon), substituierten Alkylaminen (Dexchlorpheniramin), selektiven Beta-2-Adrenorezeptor-Agonisten (Salbutamol) und adrenergen und dopaminergen Mitteln (Adrenalin).

Die Notfallmedikamente, die von mindestens 2 Probanden beider Behandlungsgruppen verwendet wurden, sind nach ATC-Klasse und generischem Medikamentennamen zusammengefasst:

Tabelle 4-29: Übersicht der Notfallmedikamente, die von mindestens 2 Probanden beider Behandlungsgruppen in der Studie ARC010 verwendet wurden.

ATC Klasse	**Initiale Dosiseskalation**		**Aufdosierung**		**Erhaltung (exkl. *DBPCFC*)**	
Generischer Name des Medikaments	**AR101 (N = 132)**	**Placebo (N = 43)**	**AR101 (N = 125)**	**Placebo (N = 43)**	**AR101 (N = 108)**	**Placebo (N = 41)**
Probanden, die Notfallmedikation in jeglicher Form erhielten	21 (15,9 %)	1 (0,8 %)	64 (51,2 %)	14 (32,6 %)	33 (30,6 %)	10 (24,4 %)
Piperazin Derivate	**14 (10,6 %)**	**1 (0,8 %)**	**40 (32 %)**	**9 (20,9 %)**	**19 (17,6 %)**	**3 (7,3 %)**
Cetirizin	14 (10,6 %)	1 (0,8 %)	40 (32 %)	9 (20,9 %)	19 (17,6 %)	3 (7,3 %)
Glucocorticoide	**2 (1,5 %)**	**0**	**13 (10,4 %)**	**0**	**6 (5,6 %)**	**4 (9,8 %)**
Prednisolon	1 (0,8 %)	0	8 (6,4 %)	0	3 (2,8 %)	2 (1,6 %)
Betamethason	1 (0,8 %)	0	4 (3,2 %)	0	2 (1,9 %)	1 (2,4 %)
Prednisolon	0	0	2 (1,6 %)	0	1 (0,9 %)	0
Dexamethason	0	0	0	0	0	2 (1,6 %)
Substituierte Alkylamine	**4 (3 %)**	**0**	**13 (10,4 %)**	**2 (4,7 %)**	**5 (4,6 %)**	**4 (9,8 %)**
Dexchlorpheniramin	3 (2,3 %)	0	7 (5,6 %)	0	3 (2,8 %)	2 (4,9 %)
Chlorphenamin	1 (0,8 %)	0	5 (4,0 %)	2 (4,7 %)	1 (0,9 %)	2 (4,9 %)
Selektive beta-2-Adrenorezeptor Agonisten	**3 (2,3 %)**	**0**	**16 (12,8 %)**	**0**	**11 (10,2 %)**	**2 (4,9 %)**
Salbutamol	3 (2,3 %)	0	16 (12,8 %)	0	11 (10,2 %)	2 (4,9 %)
Adrenerge and dopaminerge Agentien	**1 (0,8 %)**	**0**	**5 (4 %)**	**1 (2,3 %)**	**4 (3,7 %)**	**0**
Adrenalin	1 (0,8 %)	0	5 (4 %)	1 (2,3 %)	4 (3,7 %)	0
Andere Antihistaminika für die systemische Verwendung	**2 (1,5 %)**	**0**	**14 (11,2 %)**	**2 (4,7 %)**	**6 (5,6 %)**	**3 (7,3 %)**
Desloratadin	0	0	7 (5,6 %)	1 (2,3 %)	5 (4,6 %)	1 (2,4 %)
Loratadin	2 (1,5 %)	0	6 (4,8 %)	1 (2,3 %)	2 (1,9 %)	0
Ebastin	0	0	0	0	0	2 (4,9 %)
Corticosteroide für die systemische Anwendung, Kombinationen	**0**	**0**	**2 (1,6 %)**	**1 (2,3 %)**	**1 (0,9 %)**	**0**
Celestamine	0	0	2 (1,6 %)	1 (2,3 %)	1 (0,9 %)	0

ATC Klasse Generischer Name des Medikaments	Initiale Dosiseskalation		Aufdosierung		Erhaltung (exkl. *DBPCFC*)	
	AR101 (N = 132)	**Placebo (N = 43)**	**AR101 (N = 125)**	**Placebo (N = 43)**	**AR101 (N = 108)**	**Placebo (N = 41)**
H2-Rezeptor-Antagonisten	**1 (0,8 %)**	**0**	**2 (1,6 %)**	**0**	**1 (0,9 %)**	**0**
Ranitidin	1 (0,8 %)	0	2 (1,6 %)	0	1 (0,9 %)	0
Aniline	**2 (1,5 %)**	**0**	**2 (1,6 %)**	**0**	**0**	**0**
Paracetamol	2 (1,5 %)	0	2 (1,6 %)	0	0	0
Aminoalkylether	**0**	**0**	**2 (1,6 %)**	**0**	**0**	**0**
Diphenhydramin Hydrochlorid	0	0	2 (1,6 %)	0	0	0
Corticosteroide, schwach (Gruppe I)	**0**	**0**	**2 (1,6 %)**	**0**	**0**	**0**
Hydrocortison	0	0	2 (1,6 %)	0	0	0
Corticosteroide, moderat (Gruppe II)	**0**	**0**	**2 (1,6 %)**	**0**	**0**	**0**
Clobetason	0	0	2 (1,6 %)	0	0	0
Andere Emollienzien und Protektiva	**0**	**0**	**2 (1,6 %)**	**0**	**0**	**0**
Epaderm	0	0	2 (1,6 %)	0	0	0

Die Medikamente wurden nach der WHO-DDE, September 2016, in die ATC-Arzneimittelklasse (Stufe 4) und in Generika kodiert.
Stufe 3 wurde präsentiert, wenn Stufe 4 fehlte, und Stufe 2 wurde präsentiert, wenn sowohl Stufe 3 als auch Stufe 4 fehlte. Probanden, die mehr als ein Medikament einnahmen, wurden nur einmal pro Studienzeitraum gezählt. Die Gesamtsummen enthalten kein Screening (nicht dargestellt).
ATC: anatomische therapeutische chemische Klassifikation; exkl.: ausgenommen; IDE: initiale Dosiseskalation; WHO DDE: World Health Organization Drug Dictionary Enhanced.
Quelle: (5)

Die Verwendung von Notfallmedikation in der Screening und Exit-*DBPCFC* wird separat in Tabelle 4-30 dargestellt.

In der Screening-*DBPCFC* war die Häufigkeit verwendeter Notfallmedikation ähnlich (88,6 % AR101, 76,7 % Placebo). Bei der Exit-*DBPCFC* nach Abschluss der Studie ging der Einsatz dieser Medikamente in der AR101 Gruppe (16,8 %) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (70,0 %) zurück. Dieser Trend wurde allgemein für alle ATC-Klassen beobachtet.

Tabelle 4-30: Übersicht der Notfallmedikamente in den DBPCFCs, die von mindestens 2 Probanden beider Behandlungsgruppen in der Studie ARC010 verwendet wurden

ATC Klasse	**Screening-*DBPCFC***		**Exit-*DBPCFC***	
Generischer Name des Medikaments	**AR101 (N = 132)**	**Placebo (N = 43)**	**AR101 (N = 107)**	**Placebo (N = 40)**
Probanden, die Notfallmedikation in jeglicher Form erhielten	117 (88,6 %)	33 (76,7 %)	18 (16,8 %)	28 (70 %)
Piperazin Derivate	**57 (43,2 %)**	**17 (39,5 %)**	**10 (9,3 %)**	**17 (42,5 %)**
Cetirizin	57 (43,2 %)	17 (39,5 %)	10 (9,3 %)	17 (42,5 %)
Glucocorticoide	**52 (39,4 %)**	**13 (30,2 %)**	**6 (5,6 %)**	**18 (45 %)**
Prednisolon	39 (29,5 %)	9 (20,9 %)	1 (0,9 %)	12 (30 %)
Betamethason	3 (2,3 %)	0	1 (0,9 %)	3 (7,5 %)
Hydrocortison	7 (5,3 %)	3 (7 %)	3 (2,8 %)	3 (7,5 %)
Prednison	2 (1,5 %)	1 (2,3 %)	0	0
Beclometason	2 (1,5 %)	1 (2,3 %)	2 (1,9 %)	0
Substituierte Alkylamine	**35 (26,5 %)**	**9 (20,9 %)**	**5 (4,7 %)**	**9 (22,5 %)**
Dexchlorpheniramin	18 (13,6 %)	2 (4,7 %)	2 (1,9 %)	1 (2,5 %)
Chlorphenamin	7 (5,3 %)	5 (11,6 %)	3 (2,8 %)	5 (12,5 %)
Dimetinden	9 (6,8 %)	2 (4,7 %)	0	3 (7,5 %)
Selektive beta-2-Adrenorezeptor Agonisten	**15 (11,4 %)**	**9 (20,9 %)**	**3 (2,8 %)**	**6 (15 %)**
Salbutamol	15 (11,4 %)	9 (20,9 %)	3 (2,8 %)	6 (15 %)
Adrenerge and dopaminerge Agentien	**26 (19,7 %)**	**9 (20,9 %)**	**3 (2,8 %)**	**7 (17,5 %)**
Adrenalin	26 (19,7 %)	9 (20,9 %)	3 (2,8 %)	7 (17,5 %)
Andere Antihistaminika für die systemische Verwendung	**15 (11,4 %)**	**6 (14 %)**	**5 (4,7 %)**	**4 (10 %)**
Desloratidin	5 (3,8 %)	3 (7 %)	4 (3,7 %)	3 (7,5 %)
Loratadin	9 (6,8 %)	1 (2,3 %)	1 (0,9 %)	1 (2,5 %)
Aminoalkyether	**11 (8,3 %)**	**4 (9,3 %)**	**0**	**2 (5 %)**
Clemastin	11 (8,3 %)	4 (9,3 %)	0	2 (5 %)
Elektrolytlösungen	**7 (5,3 %)**	**1 (2,3 %)**	**1 (0,9 %)**	**3 (7,5 %)**
NaCl	6 (4,5 %)	1 (2,3 %)	1 (0,9 %)	3 (7,5 %)
H2-Rezeptor-Antagonisten	**2 (1,5 %)**	**1 (2,3 %)**	**1 (0,9 %)**	**3 (7,5 %)**
Ranitidin	2 (1,5 %)	1 (2,3 %)	1 (0,9 %)	3 (7,5 %)
Aniline	**1 (0,8 %)**	**2 (4,7 %)**	**0**	**1 (2,5 %)**
Paracetamol	1 (0,8 %)	2 (4,7 %)	0	1 (2,5 %)

ATC Klasse Generischer Name des Medikaments	Screening-*DBPCFC* AR101 (N = 132)	Screening-*DBPCFC* Placebo (N = 43)	Exit-*DBPCFC* AR101 (N = 107)	Exit-*DBPCFC* Placebo (N = 40)
Sympathomimetika	**3 (2,3 %)**	**0**	**0**	**2 (5 %)**
Xylometazolinhydrochlorid	3 (2,3 %)	0	0	2 (5 %)
Serotonin (5HT3) Antagonisten	**2 (1,5 %)**	**2 (4,7 %)**	**0**	**1 (2,5 %)**
Ondansetron	2 (1,5 %)	2 (4,7 %)	0	1 (2,5 %)

Die Medikamente wurden nach der WHO-DDE, September 2016, in die ATC-Arzneimittelklasse (Stufe 4) und in Generika kodiert.
Stufe 3 wurde präsentiert, wenn Stufe 4 fehlte, und Stufe 2 wurde präsentiert, wenn sowohl Stufe 3 als auch Stufe 4 fehlte. Probanden, die mehr als ein Medikament einnahmen, wurden nur einmal pro Studienzeitraum gezählt. Die Gesamtsummen enthalten kein Screening (nicht dargestellt).
ATC: anatomische therapeutische chemische Klassifikation; exkl.: ausgenommen; IDE: initiale Dosiseskalation; WHO DDE: World Health Organization Drug Dictionary Enhanced.
Quelle: (5)

ARC007 / RAMSES

Die Phase-III-Studie ARC007 ist eine nordamerikanische, doppelblinde, multizentrische, multinationale, parallele, randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie. In der Studie wurde die Sicherheit der Behandlung mit AR101 bei Patienten mit Erdnussallergie zwischen 4 und 17 Jahren untersucht. Die Studie besteht aus den zwei Phasen: der initialen Dosiseskalation (1 - 2 Tage) und der Dosissteigerung (20 - 40 Wochen).

Population

Insgesamt wurden 506 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert, stratifiziert nach den Altersklassen 4 - 11 Jahre und 12 - 17 Jahre, und so dem Behandlungsarm mit AR101 oder mit Placebo zugeteilt. Insgesamt wurden 506 Patienten randomisiert, wovon 338 der AR101-Gruppe und 168 der Placebogruppe zugeteilt wurden. Ein Patient widerrief seine Einwilligung vor Behandlungsbeginn. 260 Patienten aus der AR101-Gruppe (76,9 %) und 158 (94,0 %) Patienten aus der Placebogruppe schlossen die Studie erfolgreich ab.

Der Patientenfluss ist in Anhang 4-E mittels CONSORT-Flow-Chart dargestellt (Abbildung 4-12).

Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien der Studie ARC007 waren:

- Kinder von 4 bis 17 Jahren
- Vorgeschichte von ärztlich diagnostizierter IgE-vermittelter Erdnussallergie, mit Ausprägung charakteristischer allergischer Manifestationen und Symptomen innerhalb von 2 Stunden nach bekannter oraler Exposition gegenüber Erdnuss oder einer erdnusshaltigen Nahrung.

- Durchschnittlicher Quaddeldurchmesser beim Pricktest (SPT) ≥ 8 mm größer als die Negativkontrolle
- Eine Konzentration von Erdnuss-spezifischen IgE-Antikörpern im Serum des Teilnehmers von ≥ 14 kUA/L während des Screenings
- Schriftliche Einwilligung der Teilnehmer (Erwachsene) bzw. der Eltern/Sorgeberechtigten (Minderjährige)
- Schriftliche Einwilligung minderjähriger Teilnehmer, wenn angebracht z.B. ab einem Alter von ca. 7 Jahren
- Weibliche Teilnehmer im gebärfähigen Alter: Verwendung von Empfängnisverhütung

Die Ausschlusskriterien der Studie ARC007 waren:

- Unklare klinische Diagnose der Erdnuss-Allergie
- Vorgeschichte einer Herzkreislauferkrankung sowie unkontrollierter Bluthochdruck
- Einnahme von beta-Blockern (oral), angiotensin converting enzyme (ACE)-Hemmern, AT1 Rezeptorblockern (ARB), Kalziumkanalblockern oder trizyklischer Antidepressiva
- Teilnehmer, bei denen ein lebensbedrohlicher anaphylaktischer Schock oder eine Anaphylaxie innerhalb der vorangegangenen 60 Tage vor dem Screening aufgetreten ist
- Vorgeschichte einer eosinophilen Ösophagitis (EoE), einer anderen eosinophilen Gastroenteritis (GI), chronische, wiederkehrende oder schwere gastroösophageale Reffluxkrankheit, sowie das Auftreten von Symptomen der Dysphagie oder GI
- Vorgeschichte einer Mastzellstörung (inkl. Mastozytose, Urticaria pigmentosa, chronische Idiopathie oder chrionische Nesselsucht [ausgenommen einfache Dermographismen] und hereditäres sowie idiopathisches Angioödem)
- Schweres Asthma (Kriterien 5 oder 6 des National Heart, Lung, and Blood Institute NHLBI von 2007)
- Mildes oder moderates Asthma (Kriterien 1-4 des National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI von 2007), falls unkontrolliert (definiert durch einen der folgenden Punkte):
    - Einsekundenkapazität (FEV1) < 80 % des Normwertes für Alter, Geschlecht und Körpergröße, oder Einsekundenkapazität//forcierte Vitalkapazität (FEV1/FVC) < 75 %, mit oder ohne Kontrollmedikation, nur bei Patienten > 6 Jahren, die fähig waren, den Spirometrie-Test durchzuführen) oder
    - Inhalative Kortikosteroide (ICS) in einer täglichen Dosierung von > 500 µg Fluticason (oder vergleichbaren ICS nach NHLBI Dosierungstabelle) oder
    - ein Aufenthalt im Krankenhaus innerhalb des letzten Jahres aufgrund von Asthma
    - eine Aufnahme in der Notaufnahme innerhalb der letzten 6 Monate
- Verwendung von steroidbasierten Medikamenten (intravenös, intramuskulär oder oral) in einer der folgenden Weisen:

  - Tägliche orale Einnahme von Steroiden in einem Zeitraum von >1 Monat innerhalb des vorangegangenen Jahrs oder
  - Steroid-Behandlung (auch Stoßtherapie) innerhalb der letzten 3 Monate vor Studieneintritt oder
  - Mehr als zwei orale Steroid-Behandlungen innerhalb des vorangegangenen Jahres mit einer Dauer von einer Woche oder länger
- Vorgeschichte einer chronischen Erkrankung (ausgenommen Asthma, atopische Dermatitis oder allergische Rhinitis), bei der ein signifikantes Risiko besteht, die Behandlung während der Studie anpassen zu müssen
- Unfähigkeit zur Beendigung der Einnahme von Antihistaminika fünf Halbwertszeiten vor dem ersten Tag der Eskalation und dem Pricktest
- Nichtvorhandensein eines verträglichen Träger-Lebensmittels, welches beim Teilnehmer keine allergischen Reaktionen auslöst
- Unverträglichkeit/Hypersensibilität gegenüber Adrenalin oder Hilfsstoffen von AR101
- Einnahme eines therapeutischen Antikörpers (z.B. Omalizumab) oder anderer Immunmodulatoren (ausgenommen Aeroallergenen, Immuntherapien mit Gift oder Kortikosteroide) innerhalb der vorangegangenen 6 Monate
- Teilnehmer, die bereits mindestens eine Dosis von AR101 in einer vorherigen Aimmune/Allergen Research Center Studie erhalten haben
- Teilnahme an einer anderen erdnussspezifischen Immuntherapie innerhalb der vorangegangenen 6 Monate
- Teilnahme an einer klinischen Studie in den vorangegangenen 30 Tagen oder innerhalb von fünf Halbwertszeiten des zu untersuchenden Produktes (den entsprechend längeren Zeitraum)
- Immuntherapie gegen ein anderes Allergen, bei der sich die Therapie noch in der Dosissteigerung befindet und die Erhaltungsdosis noch nicht erreicht wurde
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Identische Anschrift wie ein anderer Teilnehmer der Studie

Rationale der zentralen Einschlusskriterien für Erdnussallergiker

Eine Erdnussallergie wird leitliniengerecht durch eine nachgewiesene Sensibilisierung, mittels spezifischer IgE und/oder Haut Pricktest, sowie einer klinischen Anamnese zur Sicherstellung einer eindeutigen Symptomvorgeschichte, diagnostiziert (3). In der Studie ARC007 wurden nur Patienten mit einer klinischen Vorgeschichte von Erdnussallergie bzw. einer Allergie gegen erdnusshaltige Lebensmittel eingeschlossen.

Diese Patienten wurden darüber hinaus auf ihre Sensibilisierung mittels Haut-Pricktest oder Erdnuss-spezifischen IgE-Antikörpern untersucht. Da die Studie ARC007 die Sicherheit von AR101 untersuchen sollte, wurde im Vergleich zu den Wirksamkeitsstudien ARC003 und ARC007 keine versehentliche Nahrungsmittelexposition mit Erdnuss in Form einer *DBPCFC* durchgeführt, um die Reaktionsschwelle der Patienten zu bestimmen (8). Dies

entspricht eher der Versorgungsrealität eines Erdnussallergikers, dessen Diagnose seiner Erkrankung in den allermeisten Fällen lediglich mittels Nachweis einer Sensibilisierung und klinischer Anamnese erfolgt.

Im Vergleich zu den Studien ARC003 und ARC010 wurden daher restriktivere Schwellenwerte für Erdnuss-spezifische IgE-Antikörper sowie für den Haut-Pricktest verwendet. Eine höhere Konzentration an Erdnuss-spezifischen IgE oder ein größerer Quaddeldurchmesser im Pricktest korreliert mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Erdnussallergie, allerdings sind keine Vorhersagen über die Schwere zukünftiger Reaktionen möglich. Das in der Studie verwendete Einschlusskriterium für die Konzentration an Erdnuss-spezifischem IgE betrug ≥ 14 kUA/L. Dieser Wert wird in der Wissenschaft als bis zu 95 % prädiktiv für eine klinische Allergie angesehen und ist weitgehend in die klinische Praxis übernommen (123, 125, 126). Eine dementsprechende Vorhersagegenauigkeit von 95 % wurde für einen Quaddeldurchmesser von ≥ 8 mm im Haut-Pricktest ermittelt (im Vergleich zur Negativkontrolle) (64, 123). Daher wurden beide, als in der Wissenschaft und klinischen Praxis etablierte Schwellenwerte als Einschlusskriterien für die Studie ARC007 gewählt.

Studiendesign

Die Studie war in zwei aufeinander folgende Phasen aufgeteilt. In der initialen Dosiseskalation an Tag 1 der Studie wurden 0,5 - 6 mg Studienmedikation im Abstand von 20 - 30 min verabreicht. Am zweiten Tag wurde die Verträglichkeit von 3 mg AR101 oder Placebo nochmals bestätigt. In der folgenden Phase der Aufdosierung wurde die tägliche Dosierung AR101/Placebo alle zwei Wochen nach dem Schema 3/6/12/20/40/80/120/160/200/240/ 300 mg erhöht. Die Dosierung konnte, falls aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen aus Sicht des Arztes angebracht, für bis zu 2 Wochen weiter gehalten oder reduziert werden, bevor eine weitere Dosissteigerung begonnen wurde. Falls die Dosierung von 300 mg AR101/Placebo nach 40 Wochen nicht erreicht wurde, konnte der Patient die Dosissteigerung um 8 Wochen auf insgesamt maximal 48 Wochen erweitern und anschließend aus der Studie ausscheiden. Falls die Dosierung von 300 mg AR101/Placebo erreicht und für zwei Wochen gehalten wurde, musste diese Dosierung für zwei weitere Wochen täglich eingenommen werden, um die Studie erfolgreich abzuschließen. Die verschiedenen Dosierungen der Behandlungsphasen sind in Abbildung 4-5 dargestellt.

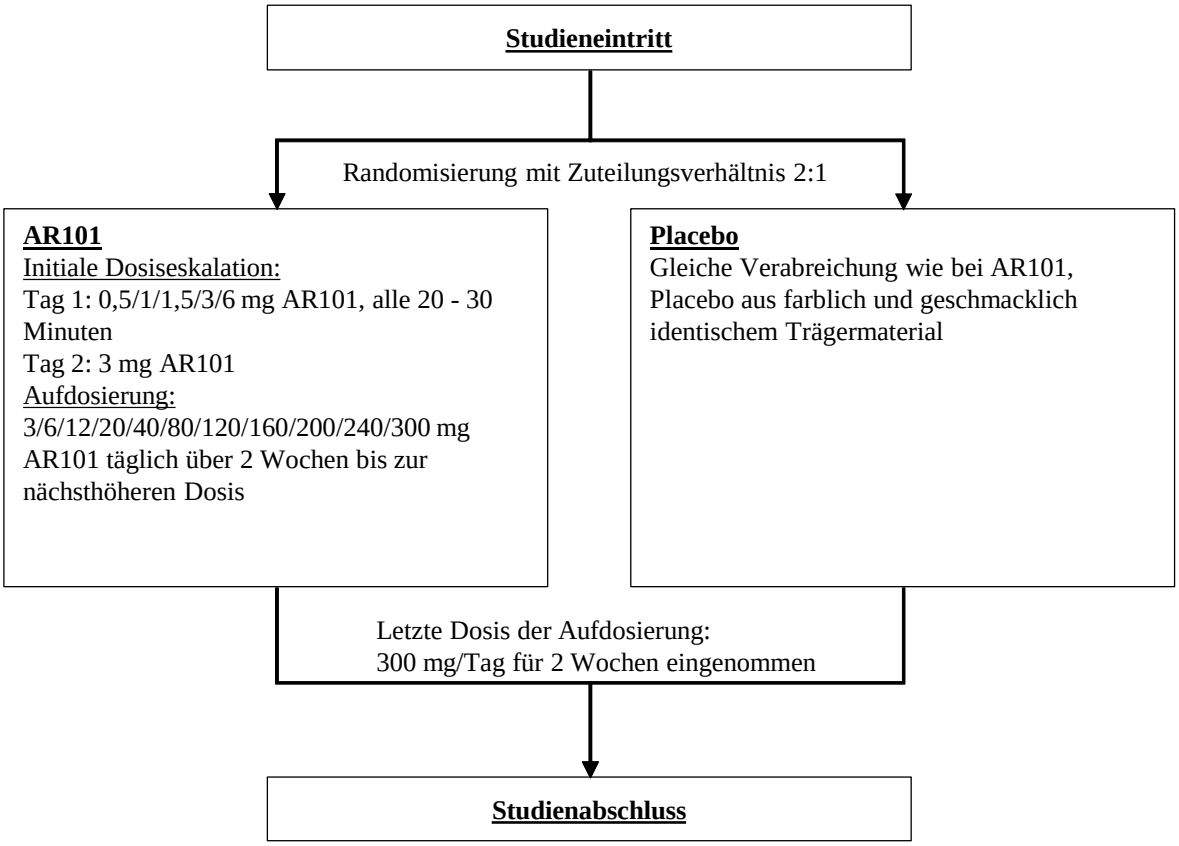


Abbildung 4-5: Design der Studie ARC007

Der primäre Endpunkt

Die Studie ARC007 zur Untersuchung der Sicherheit von AR101 erhob als primären Endpunkt die Häufigkeit, mit der mit der Behandlung erkrankungsbezogene und nicht erkrankungsbezogene assoziierte UEs oder SUEs auftraten.

Weitere Endpunkte

- Veränderung der Konzentration an Erdnuss-spezifischen IgE und IgG4 Antikörpern im Blutserum
- Veränderungen im Quaddeldurchmesser im Pricktest
- Veränderung der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ, *Food Allergy related Quality of Life Questionnaire*)
- Veränderung des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Nahrungsmittelallergie (FAIM, *Food Allergy Independent Measure*)
- Häufigkeit der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation
- Häufigkeit der auftretenden allergischen Reaktionen

- Häufigkeit der auftretenden systemischen allergischen Reaktionen
- Häufigkeit versehentlicher Einnahme von Erdnüssen oder anderen allergenen Lebensmitteln
- Häufigkeit vorzeitiger Studienabbrüche aufgrund von UEs oder chronischer/wiederkehrender Gastroenteritis
- Für Patienten mit Asthma: Veränderungen der Asthmakontrolle mittels Asthma Control Test Fragebogen
- Für Patienten mit allergischer Rhinitis: Veränderungen im Summenscore der nasalen Symptome (TNSS, *Total Nasal Symptome Score*)

Patientencharakteristika und Krankheitsvorgeschichte

Die Studie ARC007 war eine rein nordamerikanische Studie. Die meisten Teilnehmer waren weiß (etwa 80 %) und männlich (etwa 63 %). Im Durchschnitt waren die Patienten etwa 9,6 Jahre alt, 140 cm groß und 37 kg schwer. Diagnostiziert wurde die Erdnussallergie im Durchschnitt etwa 92 Monate vor Studieneintritt, wobei etwas mehr als ein Drittel der Patienten bei Studieneintritt noch keine anaphylaktische Reaktion erlebt hatte (39,5 % der AR101 Gruppe, 36,5 % der Placebogruppe). In der Gruppe Patienten, die bereits mindestens eine anaphylaktische Reaktion auf Erdnuss erlebt hatten, lag die letzte anaphylaktische Reaktion auf Erdnuss im Durchschnitt etwa 59 Monate zurück. Der mittlere Quaddeldurchmesser im Pricktest nach Provokation mit Erdnussprotein betrug zu Studienbeginn etwa 15 mm. Es gab in den beschriebenen Charakteristika keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zwischen den Behandlungsgruppen lagen in wenigen Charakteristika geringfügige Unterschiede vor. Der Anteil männlicher (64,7 % AR101 und 60,7 % Placebo) sowie weißer Patienten (82,2 % AR101 und 73,2 % Placebo) war in der AR101-Gruppe leicht erhöht. Der Anteil Patienten mit einer Vorgeschichte von Asthma (52,2 % AR101 und 45,8 % Placebo) oder mindestens einer weiteren Nahrungsmittelallergie (65,0 % AR101 und 53,6 % Placebo) war jeweils in der AR101-Gruppe leicht erhöht. In Hinblick auf die individuelle Vorgeschichte einer Erdnussallergie hatten 8,2 % der Patienten in der AR101 Gruppe bereits drei oder mehr anaphylaktische Reaktionen. Demgegenüber stehen in der Placebogruppe 7,2 %. Allerdings ist der Anteil Patienten, die zu Studienbeginn mehr als drei anaphylaktische Reaktionen erlebt hatten mit 4,2 % zu 1,2 % in der AR101 Gruppe erhöht. 38,9 % der AR101 Patienten und 42,9 % der Placebopatienten erlebten bisher lediglich eine anaphylaktische Reaktion. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen werden aufgrund der lediglich geringfügigen Abweichungen als unbedeutsam angesehen.

Die Konzentration an Erdnuss-spezifischem Immunglobulin E war in der AR101-Gruppe numerisch leicht höher (Durchschnitt 180,37 kUA/L, Standardabweichung 240,935 kUA/L) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Durchschnitt 147,86 kUA/L, Standardabweichung

191,994 kUA/L), allerdings unterliegen diese Werte einer hohen Streuung wodurch diese Abweichung als nicht bedeutsam erachtet werden kann.

Begleitmedikation und Notfallmedikation

Da Erdnussallergiker häufig komorbide sind, konnte die Einnahme von bestimmten Medikamenten während der Studie fortgesetzt werden. Dies galt insbesondere für die Komorbiditäten Asthma, allergische Rhinitis und atopische Dermatitis, mit Ausnahme der später in diesem Abschnitt erwähnten verbotenen Medikamente, und spiegelt so die Versorgungsrealität wider. Antihistaminika und andere Medikamente, die die Beurteilung einer allergischen Reaktion beeinträchtigen könnten, sollten etwa 5 Halbwertszeiten des Medikaments vor dem ersten Tag der ersten Dosis-Eskalation, den Haut-Pricktest und den *DBPCFCs* abgesetzt werden. Die topische Anwendung von Steroiden nach Haut-Pricktests war erlaubt.

Die folgenden Medikamente waren während der Studie verboten:

- Therapeutische immunmodulierende Antikörper durften ab 6 Monaten vor dem Screening nicht mehr verwendet wurden
- Systemische (orale) Kortikosteroide, die während der gesamten Studie über mehr als 3 aufeinanderfolgende Wochen verwendet werden (falls sie verwendet wurden, durfte die Dosis des Studienprodukts während der 3 Tage nach Absetzen der oralen Steroide nicht erhöht worden sein)
- Orale Betablocker
- Angiotensin-konvertierendes Enzym-Hemmer
- Angiotensin-Rezeptor-Blocker
- Kalzium-Kanalblocker
- Trizyklische Antidepressiva

Von der Verwendung immunmodulatorischer (einschließlich immunsuppressiver) Medikamente wurde während der Studie abgeraten. Der Prüfarzt musste die Verwendung eines immunmodulierenden Medikaments mit dem medizinischen Monitor besprechen, bevor es einem Probanden verabreicht wurde.

Die Begleitmedikamente, die von mindestens 5 % der Probanden beider Behandlungsgruppen verwendet wurden, sind nach ATC-Klasse und generischem Medikamentennamen zusammengefasst:

Tabelle 4-31: Übersicht der Begleitmedikamente, die von mindestens 5 % der Probanden beider Behandlungsgruppen im Alter von 4 bis 17 Jahren in der Studie ARC007 verwendet wurden.

ATC Klasse Generischer Name des Medikaments	**AR101 (N = 337)**	**Placebo (N = 168)**
Probanden, die Begleitmedikation in irgendeiner Form erhielten	323 (95,8 %)	153 (91,1 %)
Aminoalkylether	**192 (57,0 %)**	**73 (43,5 %)**
Diphenhydramin Hydrochlorid	152 (45,1 %)	59 (35,1 %)
Diphenhydramin	49 (14,5 %)	16 (9,5 %)
Piperazin Derivate	**172 (51,0 %)**	**59 (35,1 %)**
Cetirizin Hydrochlorid	117 (34,7 %)	43 (25,6 %)
Cetirizin	64 (19,0 %)	18 (10,7 %)
Propionsäure Derivate	**140 (41,5 %)**	**68 (40,5 %)**
Ibuprofen	137 (40,7 %)	65 (38,7 %)
Aniline	**113 (33,5 %)**	**59 (35,1 %)**
Paracetamol	101 (30,0 %)	52 (31,0 %)
Glucocorticoide	**103 (30,6 %)**	**47 (28,0 %)**
Fluticasonpropionat	37 (11,0 %)	13 (7,7 %)
Beclometasondipropionat	19 (5,6 %)	8 (4,8 %)
Selektive beta-2-Adrenorezeptor Agonisten	**92 (27,3 %)**	**47 (28,0 %)**
Salbutamol	72 (21,4 %)	30 (17,9 %)
Salbutamol Sulfat	21 (6,2 %)	13 (7,7 %)
Corticosteroide	**75 (22,3 %)**	**37 (22,0 %)**
Fluticasonpropionat	38 (11,3 %)	20 (11,9 %)
Andere Antihistaminika für die systemische Verwendung	**76 (22,6 %)**	**32 (19,0 %)**
Loratadin	51 (15,1 %)	20 (11,9 %)
Fexofenadinhydrochlorid	17 (5,0 %)	8 (4,8 %)
H2-rezeptor Antagonisten	**66 (19,6 %)**	**8 (4,8 %)**
Ranitidin Hydrochlorid	30 (8,9 %)	3 (1,8 %)
Famotidin	19 (5,6 %)	3 (1,8 %)
Ranitidin	19 (5,6 %)	2 (1,2 %)
Breitbandpenicilline	**30 (8,9 %)**	**20 (11,9 %)**
Amoxicillin	29 (8,6 %)	19 (11,3 %)
Expektorantien	**31 (9,2 %)**	**17 (10,1 %)**
Guaifenesin	30 (8,9 %)	15 (8,9 %)
Adrenerge and dopaminerge Agentien	**38 (11,3 %)**	**9 (5,4 %)**
Adrenalin	38 (11,3 %)	9 (5,4 %)
Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten	**28 (8,3 %)**	**14 (8,3 %)**
Montelukast Natrium	20 (5,9 %)	12 (7,1 %)
Multivitamine	**25 (7,4 %)**	**12 (7,1 %)**
Vitamine NOS	21 (6,2 %)	12 (7,1 %)
Neuraminidase Inhibitoren	**21 (6,2 %)**	**9 (5,4 %)**

ATC Klasse **Generischer Name des Medikaments**	**AR101** **(N = 337)**	**Placebo** **(N = 168)**
Oseltamivir Phosphat	19 (5,6 %)	9 (5,4 %)
Corticosteroide, schwach (Gruppe I)	**18 (5,3 %)**	**11 (6,5 %)**
Hydrokortison	17 (5,0 %)	11 (6,5 %)
Verdauungstrakt und Stoffwechsel	**18 (5,3 %)**	**5 (3,0 %)**
Probiotika NOS	18 (5,3 %)	5 (3,0 %)

Als Begleitmedikamente wurden jene Medikamente definiert, die zu irgendeinem Zeitpunkt am oder nach dem Datum der ersten Dosis des Studienprodukts eingenommen wurden. Die Medikamente wurden nach der WHO-DD vom Juni 2015 in die ATC-Arzneimittelklasse (Stufe 4) und in die generischen Arzneimittelnamen kodiert. Probanden, die die Einnahme von mehr als einem Medikament meldeten, wurden nur einmal gezählt.
ATC: anatomisch therapeutisch chemische Klassifikation; NOS: nicht anders spezifiziert; WHO DD: World Health Organization Drug Dictionary.
Quelle: (6)

Erdnussallergiker werden bei Auftreten allergischer Reaktionen symptomatisch behandelt. Zur Darstellung der Versorgungsrealität waren Medikamente zur Notfallbehandlung und Akuttherapie in allen Studien erlaubt. Allen Patienten wurde vor Einnahme der ersten Dosis ein Adrenalin-Autoinjektor verschrieben und es wurde dokumentiert, dass die Probanden (oder die Eltern bzw. der Helfer) in dessen korrekter Anwendung geschult wurden.

Insgesamt erhielten 68,2 % der Probanden in der AR101-Gruppe und 38,1 % der Probanden in der Placebogruppe während der Studie eines oder mehr Notfallmedikamente. Am häufigsten wurden sie während der Aufdosierung eingesetzt (61,2 % in AR101, 33,7 % in Placebo), gefolgt von der Phase der initialen Dosiseskalation (21,1 % in AR101, 7,1 % in Placebo) und der Behandlung mit 300 mg/Tag über mindestens 2 Wochen (10,9 % in AR101, 3,8 % in Placebo). Die nach ATC-Klasse am häufigsten verwendeten Medikamente waren Aminoalkylether (Diphenhydramin), gefolgt von Piperazin Derivaten (Cetirizin), adrenergen und dopaminergen Mitteln (Adrenalin) und selektiven Beta-2-Adrenorezeptor-Agonisten (Salbutamol)

Die Notfallmedikamente, die von mindestens 5 % der Probanden beider Behandlungsgruppen verwendet wurden, sind nach ATC-Klasse und generischem Medikamentennamen zusammengefasst:

Tabelle 4-32: Übersicht der Notfallmedikamente, die von mindestens 5 % der Probanden beider Behandlungsgruppen in der Studie ARC007 verwendet wurden.

ATC Klasse	**Initiale Dosiseskalation**		**Aufdosierung**		**300 mg/Tag**		**Gesamt**	
Generischer Name des Medikaments	**AR101 (N = 337)**	**Placebo (N = 168)**	**AR101 (N = 327)**	**Placebo (N = 166)**	**AR101 (N = 265)**	**Placebo (N = 158)**	**AR101 (N = 337)**	**Placebo (N = 168)**
Probanden, die Notfall-medikation in jeglicher Form erhielten	71 (21,1 %)	12 (7,1 %)	200 (61,2 %)	56 (33,7 %)	29 (10,9 %)	6 (3,8 %)	230 (68,2 %)	64 (38,1 %)
Aminoalkylether	**29 (8,6 %)**	**3 (1,8 %)**	**128 (39,1 %)**	**35 (21,1 %)**	**13 (4,9 %)**	**2 (1,3 %)**	**152 (45,1 %)**	**38 (22,6 %)**
Diphenhydramin Hydrochlorid	24 (7,1 %)	3 (1,8 %)	99 (30,3 %)	29 (17,5 %)	10 (3,8 %)	2 (1,3 %)	117 (34,7 %)	32 (19,0 %)
Diphenhydramin	5 (1,5 %)	0	33 (10,1 %)	7 (4,2 %)	3 (1,1 %)	0	41 (12,2 %)	7 (4,2 %)
Piperazin Derivate	**38 (11,3 %)**	**8 (4,8 %)**	**86 (26,3 %)**	**17 (10,2 %)**	**14 (5,3 %)**	**1 (0,6 %)**	**108 (32,0 %)**	**22 (13,1 %)**
Cetirizin Hydrochlorid	20 (5,9 %)	4 (2,4 %)	55 (16,8 %)	11 (6,6 %)	10 (3,8 %)	1 (0,6 %)	71 (21,1 %)	14 (8,3 %)
Cetirizin	18 (5,3 %)	4 (2,4 %)	35 (10,7 %)	6 (3,6 %)	4 (1,5 %)	0	45 (13,4 %)	8 (4,8 %)
H2-receptor Antagonisten	**10 (3,0 %)**	**2 (1,2 %)**	**47 (14,4 %)**	**6 (3,6 %)**	**4 (1,5 %)**	**0**	**55 (16,3 %)**	**8 (4,8 %)**
Ranitidin Hydrochlorid	4 (1,2 %)	2 (1,2 %)	18 (5,5 %)	1 (0,6 %)	1 (0,4 %)	0	22 (6,5 %)	3 (1,8 %)
Famotidin	2 (0,6 %)	0	15 (4,6 %)	3 (1,8 %)	1 (0,4 %)	0	17 (5,0 %)	3 (1,8 %)
Ranitidin	3 (0,9 %)	0	14 (4,3 %)	2 (1,2 %)	2 (0,8 %)	0	17 (5,0 %)	2 (1,2 %)
Selektive beta-2-Adrenorezeptor Agonisten	**4 (1,2 %)**	**0**	**42 (12,8 %)**	**8 (4,8 %)**	**6 (2,3 %)**	**1 (0,6 %)**	**48 (14,2 %)**	**10 (6,0 %)**
Salbutamol	3 (0,9 %)	0	31 (9,5 %)	7 (4,2 %)	4 (1,5 %)	1 (0,6 %)	34 (10,1 %)	8 (4,8 %)
Adrenerge and dopaminerge Agentien	**6 (1,8 %)**	**2 (1,2 %)**	**32 (9,8 %)**	**7 (4,2 %)**	**5 (1,9 %)**	**0**	**38 (11,3 %)**	**9 (5,4 %)**
Adrenalin	6 (1,8 %)	2 (1,2 %)	32 (9,8 %)	7 (4,2 %)	5 (1,9 %)	0	38 (11,3 %)	9 (5,4 %)
Andere Antihistaminika für die systemische Verwendung	**3 (0,9 %)**	**1 (0,6 %)**	**23 (7,0 %)**	**5 (3,0 %)**	**0**	**1 (0,6 %)**	**26 (7,7 %)**	**7 (4,2 %)**
Loratadin	1 (0,3 %)	0	15 (4,6 %)	3 (1,8 %)	0	1 (0,6 %)	17 (5,0 %)	3 (1,8 %)

ATC Klasse	Initiale Dosiseskalation		Aufdosierung		300 mg/Tag		Gesamt	
Generischer Name des Medikaments	AR101 (N = 337)	Placebo (N = 168)	AR101 (N = 327)	Placebo (N = 166)	AR101 (N = 265)	Placebo (N = 158)	AR101 (N = 337)	Placebo (N = 168)

Die Medikamente wurden nach der WHO-DD, Juni 2015, in die ATC-Arzneimittelklasse (Stufe 4) und in Generika kodiert.
Probanden, die mehr als ein Medikament einnahmen, wurden nur einmal pro Studienzeitraum gezählt. Die Gesamtsummen enthalten kein Screening (nicht dargestellt). ATC: anatomische therapeutische chemische Klassifikation; WHO DD: World Health Organization Drug Dictionary.
Quelle: (6)

Vergleich von ARC003, ARC007 und ARC010

Generell unterschieden sich die eingeschlossenen Patienten in den drei RCT ARC003, ARC007 & ARC010 hinsichtlich der geografischen Region. Während ARC007 eine rein nordamerikanische Studie ist, ist die Studie ARC010 rein europäische Studie. In der ARC003 lag der Anteil an Patienten aus Nordamerika und Europa bei 81 % bzw. 19 %.

Die drei RCT ARC003 (PALISADE), ARC007 (RAMSES) und ARC010 (ARTEMIS) unterscheiden sich leicht in ihrem Studiendesign. Die Studien ARC003 und ARC010 zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von AR101 umfassten beide die Phasen der initialen Dosiseskalation, der Aufdosierung und der Erhaltungstherapie. Die Erhaltungstherapie wurde in der ARC003 über 24 - 28 Wochen gehalten. In der Studie ARC010 wurden Patienten mit nur 12 - 16 Wochen in der Erhaltungstherapie etwas kürzer behandelt. In der Studie ARC007 zur Untersuchung der Sicherheit von AR101 gab es keine Erhaltungstherapie.

Zum Einschätzen der Wirksamkeit von AR101 beinhalteten die Studien ARC003 und ARC010 eine Screening- und eine Exit-*DBPCFC*, in welcher jeweils ansteigende Dosen an Erdnussprotein verabreicht wurden, bis der Patient dosislimitierende Symptome zeigte. In der Studie ARC003 wurden nur Patienten eingeschlossen, die bei einer Dosierung von 100 mg Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* dosislimitierende Symptome zeigten. In der chronologisch nachfolgenden Studie ARC010 wurde dem Hinweis des G-BA aus dem Beratungsgespräch 2016 (1) gefolgt und dieser Schwellenwerte auf 300 mg Erdnussprotein erhöht. Dadurch sollte die Wirksamkeit von AR101 auch für potenziell weniger sensitive Patienten gezeigt werden. In der Studie ARC007 wurde lediglich die Sicherheit von AR101 untersucht, daher wurde keine Screening- oder Exit-*DBPCFC* zur Analyse durchgeführt. Zudem sollte dadurch gezeigt werden, dass eine Screening-*DBPCFC* zur Selektion der geeigneten Patienten für eine erfolgreiche Behandlung mit AR101 nicht notwendig ist. Ausreichende Kriterien sind gemäß AMWF-Leitlinie Erdnuss-spezifische IgE-Antikörper oder ein positiver Pricktest in Kombination mit einer Anamnese zur Symptomvorgeschichte (3, 64, 127).

Im Vergleich zu den Studien ARC003 und ARC010 wurden in ARC007 restriktivere Schwellenwerte für Erdnuss-spezifische IgE-Antikörper sowie für den Haut-Pricktest verwendet. Eine höhere Konzentration an Erdnuss-spezifischen IgE oder ein größerer Quaddeldurchmesser im Pricktest korreliert mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Erdnussallergie, allerdings sind keine Vorhersagen über die Schwere zukünftiger Reaktionen möglich. Trotz dieser Unterschiede bei den Einschlusskriterien waren die klinischen Ausgangsmerkmale der 3 Studien ähnlich. Der mediane Quaddeldurchmesser im Pricktest betrug > 10 mm und die Konzentration Erdnuss-spezifischer IgE lag bei > 50 kUA/L. Darüber hinaus war der Median der maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein bei der Screening-*DBPCFC* zwischen ARC003 und ARC010 vergleichbar. Obwohl ARC007 keine Screening-*DBPCFC* erforderte, wiesen alle 3 Studien vergleichbare demographische und klinische Grundmerkmale auf (s. Tabelle 4-21 und Tabelle 4-33).

Tabelle 4-33: Übersicht der zentralen Studiencharakteristika hinsichtlich diagnostischer Parameter der Erdnussallergie.

Charakteristika bei Studieneintritt	ARC003 PALISADE Median (Q1, Q3)	ARC010 ARTEMIS Median (Q1, Q3)	ARC007 RAMSES Median (Q1, Q3)
Höchste tolerierte Dosis*, mg	10 (3, 30)	10 (3, 30)	n.a.
Quaddeldurchmesser im Pricktest, mm	11 (9, 15)	11 (9, 15)	14 (11, 19)
ps-IgE, kU_A/L	71 (20, 202)	52 (7, 132)	93 (43, 200)

*Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC*; n.a.: nicht erhoben, ps: peanut-specfic
Quelle: (4-6)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der vorliegenden Studien ARC003 / ARC004, ARC010 und ARC007 werden als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen. Die Studien ARC003 und ARC010 repräsentieren direkt den europäischen Versorgungskontext, da die Studie ARC010 komplett, und ARC003/004 zum Teil in Europa durchgeführt wurden. Ein Teil der Patienten der Studie ARC003 sowie alle Patienten der Studie ARC007 wurden im nordamerikanischen Versorgungskontext (USA und Kanada) behandelt und untersucht.

Als IgE-vermittelte Typ-I-Überempfindlichkeitsreaktion basiert die Erdnussallergie auf einer Überproduktion von IgE-Antikörpern unmittelbar nach Exposition gegenüber dem Allergen. Im Allgemeinen wird die Häufigkeit der Erdnussallergie in den USA im Vergleich zu Europa als höher eingeschätzt; die generelle Natur und Art der Entstehung der Krankheit Erdnussallergie kann mit großer Wahrscheinlichkeit allerdings als weitestgehend unabhängig von regionalen Unterschieden angesehen werden (128-133). Erdnussallergiker leiden unter potenziell lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen bei Kontakt mit Erdnuss. Es existieren dabei keine Anzeichen für eine unterschiedliche Ausprägung der Symptome in verschiedenen Regionen (9, 10, 55, 84, 134). Des Weiteren treten sowohl in Nordamerika als auch in Europa bei Erdnussallergie dieselben typischen Komorbiditäten wie allergische Rhinitis, Asthma sowie weitere Allergien auf (56, 80).

Das Auftreten allergischer Reaktionen bei Erdnussallergie wird derzeit lediglich symptomatisch mit Notfallmedikation bei Auftreten allergischer Reaktionen behandelt. Da jene Reaktionen in kürzester Zeit nach Kontakt mit dem Allergen auftreten und sich in potenziell lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen weiterentwickeln können wird gemäß nationaler und internationaler Leitlinien die Verwendung von Adrenalin-Autoinjektoren empfohlen (10, 134-137). Adrenalin ist gemäß deutscher Leitlinie ebenfalls der Standard zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen (17). Dennoch zeigen die Studiendaten konsistent mit externen Studien aus den USA und der EU sowie dem deutschen Anaphylaxie-Register (DACH-Region), dass die Verwendung von Adrenalin regional sehr unterschiedlich sein kann (57, 58, 123, 138-140). Es lässt sich daher sagen, dass die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben angesehen werden kann

und die Reduktion der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikament als Endpunkt der Studien grundsätzlich relevant ist.

In Deutschland existiert kein Register zu Patienten mit Erdnussallergie, das einen detaillierten Abgleich der demografischen Charakteristika mit der Studienpopulation ermöglichen würde. Des Weiteren ist der Anteil an Patienten aus Deutschland in ARC003 und ARC010 zu niedrig, um einen direkten Vergleich mit den anderen Ländern innerhalb der jeweiligen Studien zu ermöglichen. Allerdings wird sowohl die Natur der Erkrankung als auch die empfohlene Behandlung innerhalb Europas als weitestgehend vergleichbar angesehen (3, 9, 17, 45, 123, 134, 135, 141, 142), und ist damit durchgehend relevant für den deutschen Versorgungskontext.

Insgesamt werden die Studien ARC003/004, ARC007 und ARC010 damit als relevant für den deutschen Versorgungskontext und die Studienergebnisse als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ARC003	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC004 (Follow-up ARC003)	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
ARC010	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC007	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARC003

ARC003 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte als Zuteilung der Patienten im Verhältnis 3:1 auf die Studienarme und wurde adäquat mittels eines Interactive Voice/web-based Response Systems (IXRS) durchgeführt und mitgeteilt. Die *DBPCFC* wurde in doppelblinder Weise durchgeführt, wobei das Material von einem nicht verblindeten Standortapotheker, Ernährungsberater oder Studienkoordinator zur Verfügung gestellt wurde. Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung verblindet. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Keine weiteren, eine Verzerrung begünstigenden Aspekte liegen vor. Daher wird das Verzerrungspotential für die Studie ARC003 (PALISADE) als niedrig eingestuft.

ARC004

ARC004 ist eine offene, multizentrische, unkontrollierte, zweiarmige Follow-up Studie zu ARC003. Nur Patienten, die erfolgreich ARC003 abgeschlossen hatten, konnten in ARC004 behandelt werden. Dabei wurden die Patienten unverblindet in vordefinierter Reihenfolge in verschiedene Gruppen und Kohorten mit jeweils unterschiedlichen Dosierungsschemata eingeteilt. Daher wird das Verzerrungspotential für die offene Studie ARC004 als hoch eingestuft.

ARC010

ARC010 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte als Zuteilung der Patienten im Verhältnis 3:1 auf die Studienarme und wurde mittels eines Interactive Voice / web-based Response Systems (IXRS) durchgeführt und mitgeteilt. Die DBPCFC wurde in doppelblinder Weise durchgeführt, wobei das Material von einem nicht verblindeten Standortapotheker, Ernährungsberater oder Studienkoordinator zur Verfügung gestellt wurde. Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung verblindet. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Daher wird das Verzerrungspotential für die Studie ARC010 (ARTEMIS) als niedrig eingestuft.

ARC007

ARC007 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III-Studie. Probanden, Prüfärzte, Personal der Prüfstelle und Sponsorpersonal, die an der Durchführung der Studie beteiligt waren, wurden während des Behandlungszeitraums verblindet. Die Randomisierung der Patienten erfolgte als Zuteilung im Verhältnis 2:1 auf die Studienarme und wurde mittels eines Interactive Voice / web-based Response Systems

(IXRS) durchgeführt und mitgeteilt. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Daher wird das Verzerrungspotential für die Studie ARC007 (RAMSES) als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studien ARC003, ARC010 und ARC007 als niedrig, für ARC004 als hoch erachtet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit/Verträglichkeit
ARC003	-Desensibilierung gegen Erdnuss -Reduktion der Symptomschwere -Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition -Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC* - Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks -Inzidenz allergischer Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss -Modulierung des Immunsystems	-Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität (FAQLQ) -Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie (FAIM)	- Nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zu Therapieabbruch führten - Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zu Therapieabbruch führten -Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse -Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der planmäßigen Dosierung führen -Veränderung der Asthmakontrolle
ARC004	-Desensibilierung gegen Erdnuss -Reduktion der Symptomschwere -Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition -Verwendung von Adrenalin	-Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität (FAQLQ) -Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie (FAIM)	- Nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zu Therapieabbruch führten -Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die

	als Notfallmedikation während der *DBPCFC* - Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks - Inzidenz allergischer Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss -Modulierung des Immunsystems		zu Therapieabbruch führten -Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse -Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der planmäßigen Dosierung führen -Veränderung der Asthmakontrolle
ARC010	-Desensibilierung gegen Erdnuss -Reduktion der Symptomschwere -Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition -Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC* - Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks - Inzidenz allergischer Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss -Modulierung des Immunsystems	-Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität (FAQLQ) -Wahrgenommenes Risiko durch die eigenen Erdnussallergie - FAIM	- Nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zu Therapieabbruch führten -Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zu Therapieabbruch führten -Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse -Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der planmäßigen Dosierung führen -Veränderung der Asthmakontrolle
ARC007	-Inzidenz allergischer Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss -Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks -Modulierung des Immunsystems	-Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität (FAQLQ) -Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie (FAIM)	- Nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zu Therapieabbruch führten -Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zu Therapieabbruch führten -Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse -Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der planmäßigen Dosierung führen -Veränderung der Asthmakontrolle

DBPCFC: Double-blind placebo-controlled food challenge, FAQLQ: Food allergy related quality of life questionnaire, FAIM: Food allergy independent measure.

4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte

geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Desensibilisierung gegen Erdnuss – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts: Desensibilisierung gegen Erdnuss

Studie	Operationalisierung
ARC003	***Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC*** ***Supportiv: Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC, Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC*** Die Desensibilisierung gegenüber Erdnuss wurde in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien mittels einer doppelt-verblindeten, Placebo-kontrollierten Nahrungsmittelprovokation, einer *DBPCFC*, untersucht. Eine *DBPCFC* ist der etablierte Goldstandard zur Imitation einer Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen und wurde zuvor vom CHMP und dem G-BA als Modell zur Simulation der zufälligen Exposition gegenüber ausgewählten Lebensmittelallergenen und zur Beurteilung der klinischen Reaktion des Patienten akzeptiert (1, 2, 11). Vor der *DBPCFC* wurden die Probanden auf eine Exazerbation von Asthma untersucht, die durch Atembeschwerden oder eine exspiratorische Spitzenströmungsrate (PEFR) < 80 % der vorhergesagten Flussrate definiert wurde. Antihistaminika und andere Medikamente, die die Beurteilung einer allergischen Reaktion stören könnten, mussten für etwa 5 Halbwertszeiten des jeweiligen Medikaments vor der *DBPCFC* eingestellt werden. Die *DBPCFCs* wurden unter

Studie	Operationalisierung

ärztlicher Aufsicht am Studienort durchgeführt und folgten den festgelegten Verfahren mit Notfallmedikamenten und geschultem Personal, das sofort verfügbar war. Vitalparameter wurden vor jeder Dosis der *DBPCFC* gemessen.

Eine *DBPCFC* umfasst zwei Provokationstests: an einem Tag wird das zu testende Nahrungsmittel und an einem anderen Tag Placebo verwendet. Dabei wird der Patient auf das Tolerieren konsekutiver Einzeldosen von 3, 10, 30, 100, 300, 600 und 1000 mg Erdnussprotein (oder Placebo) gemäß PRACTical ALLergy (PRACTALL, Verbund EAACI und AAAAI) Leitlinien getestet (8). Als Abweichung zu den PRACTALL Vorgaben wurde eine zusätzliche Dosis von 600 mg Erdnussprotein zwischen der 300 mg und 1000 mg Dosis eingeführt (s. Tabelle 4-37). Die *DBPCFC* wurde unter doppelblinden Bedingungen durchgeführt: der Proband, dessen Pflegekraft und das Klinikpersonal waren verblindet. Erdnussmehl (mit 50 % Proteingehalt) oder Placebo (Hafermehl) wurde von einem unabhängigen Präparator mit einem Trägernahrungsmittel vermischt und zwecks Verblindung mit künstlichen Geschmacksstoffen maskiert. In Intervallen von 20 - 30 Minuten wurde der Patient einer konsekutiv steigenden Dosierung ausgesetzt. Sofern das Intervall zwischen den Dosierungen verlängert wurde, wurden die Vitalparameter weiterhin im Abstand von 15 bis 20 Minuten nach der Dosis gemessen. Die Erdnuss- und Placebo-*DBPCFC* wurden an verschiedenen Tagen (maximal 7 Tage auseinanderliegend) durchgeführt und in zufälliger Reihenfolge zugewiesen. In der Screening-*DBPCFC* wurden Einzeldosen von 1 bis 100 mg Erdnussprotein (144 mg kumulativ) und in der Exit-*DBPCFC* Einzeldosen von 3 bis 1000 mg Erdnussprotein (2043 mg kumulativ) verabreicht (s. Tabelle 4-37).

Tabelle 4-37: Modifiziertes *DBPCFC*-Dosierungsschema nach PRACTALL unter Verwendung von Erdnussmehl mit 50 % Proteingehalt für die Screening und Exit-*DBPCFC* (exemplarisch für ARC003) (4, 8):

Screening oder Exit *DBPCFC*	**Erdnuss-protein in der jeweiligen Dosis (mg)**	**Gesamtmenge Erdnussmehl mit 50 % Proteingehalt (mg)**	**Kumulative Menge an Erdnussprotein (mg)**	
			Screening *DBPCFC*	**Exit *DBPCFC***
Screening	1	2	1	0 (1)*
Screening und Exit	3	6	4	3 (4)*
Screening und Exit	10	20	14	13 (14)*
Screening und Exit	30	60	44	43 (44)*
Screening und Exit	100	200	144	143 (144)*
Exit	300	600	-	443 (444)*
Exit	600	1200	-	1043 (1044)*
Exit	1000	2000	-	2043 (2044)*

*Probanden, 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 Prüfers kann in der Exit-*DBPCFC* eines Probanden eine Dosis von 1 mg hinzugefügt werden.

Nach Einnahme der jeweiligen Dosis wurden auftretende Symptome nach den PRACTALL-Richtlinien, insbesondere bei subjektiven Symptomen, direkt vom Patienten sowie final vom

Studie	Operationalisierung

verblindeten Studienarzt beurteilt, der nicht direkt an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war. Die Screening und Exit-*DBPCFC* eines Patienten sollten, falls möglich, vom selben verblindeten Studienarzt überwacht werden. Empfohlene Leitlinien für die Beurteilung der Schwere spezifischer Symptome einer allergischen Reaktion sind in Tabelle 4-38 und die daraus resultierende Einschätzung der Toleranz der Symptome ist in Tabelle 4-39 dargestellt. Gemäß PRACTALL Leitlinien ist das Tolerieren einer Dosis dabei definiert als das Auftreten von keinen oder nur milden Symptome, sofern spezifische Kriterien erfüllt sind (s. Tabelle *4-39*, z.B. keine notwendige Behandlung) (8). Das Auslösen von dosislimitierenden Symptomen beendet die *DPBCFC*.

Tabelle 4-38: Anleitung zur Einschätzung des Schweregrades einer allergischen Reaktion bei einer *DBPCFC* nach PRACTALL (8):

Organsystem	Schweregrad der Symptome		
	Mild	Moderat	Schwer
Haut	Begrenzte (wenige) oder lokale Nesselausschläge, Schwellungen (z.B. mildes Lippenödem), Hautrötung (z.B. einige Bereiche mit leichtem Erythem) oder Pruritus (mild, z. B. gelegentliches Kratzen)	Systemische Nesselausschläge (z.B. häufig oder ausgedehnt), Schwellungen (z.B. deutliches Lippen- oder Gesichtsödem), Pruritus, der längeres Kratzen verursacht, mehr als nur einige Stellen mit Erythem oder ausgeprägtes Erythem	Schwerwiegende allgemeine Urticaria/ Angioödem/ Erythem
Respiratorischer Trakt	Rhinorrhoe (gelegentliches Schniefen oder Niesen), nasale Kongestion, gelegentliches Husten, Unwohlsein im Hals	Engegefühl im Hals ohne Heiserkeit, persistierender Husten, Keuchen ohne Dyspnoe	Larynxödem, Engegefühl im Hals mit Heiserkeit, Keuchen mit Dyspnoe, Stridor
Gastrointestinal-trakt	Mildes Unwohlsein im Bauch (einschließlich milder Übelkeit), geringfügiges Erbrechen (typischerweise eine Episode) und/oder eine Episode einer Diarrhö	Persistierende mäßige Bauchschmerzen/-krämpfe/Übelkeit, mehr als eine Episode von Erbrechen und/oder Diarrhö	Schwerwiegende Bauchschmerzen/-krämpfe/ wiederholtes Erbrechen und/oder Diarrhö
Kardiovaskulär/ neurologisch	Subjektive Reaktion (Schwäche, Schwindel) oder Tachykardie	Mäßiger Blutdruckabfall und/oder > 20 % vom Ausgangswert oder signifikante Änderung des mentalen Zustands	Kardiovaskulärer Kollaps, Anzeichen von beeinträchtigtem Kreislauf (Bewusstlosigkeit)

Studie	Operationalisierung

Tabelle 4-39: Anleitung zur Einschätzung einer Dosis in der *DBPCFC* als toleriert (8):

	Schweregrad der Symptome	Spezifische Toleranzkriterien (alle Kriterien müssen erfüllt sein)
	Keine Symptome	
Oder	Milde Symptome	• Nur ein einzelnes Organsystem betreffend • Auflösen ohne pharmakologische Intervention • Keine orale Verabreichung eines H1-Antihistamins • Keine Verabreichung von Adrenalin • Keine zeitliche Verschlimmerung in Intensität oder Verteilung der Symptome • Auflösen oder Auftreten eindeutiger Anzeichen einer Auflösung der Symptome in weniger als 1 Stunde • Keine objektiven Atemwegsbeschwerden
Oder	Moderate Symptome*	• Nur vorübergehende, selbstlimitierende Symptome • Symptome betreffen nur ein Organsystem • Subjektive Symptome **

* Jede Beurteilung moderater Symptome als toleriert erforderte eine detaillierte Begründung durch den Prüfarzt im Fallberichtsformular.

** Beispiele für subjektive Symptome sind unspezifischer Juckreiz, Dyspnoe (ohne objektive Anzeichen), Übelkeit, Bauchschmerzen, Mund-/Nasenpruritus, Schwächeanfälle, Schwindel, Unwohlsein, etc., gemäß (8).

Der Patient wurde für mindestens 2 Stunden nach Verabreichung der letzten Dosis nachbeobachtet. Der Beobachtungszeitraum wurde um mindestens 1 Stunde nach Symptombehebung bei Patienten mit leichten Symptomen, mindestens 2 Stunden bei mittleren Symptomen und mindestens 3 Stunden bei schweren Symptomen verlängert. Am Tag nach der *DBPCFC* kontaktierte das Personal des Studienortes den Probanden oder die Eltern/Erziehungsberechtigten telefonisch, um nachzufragen, ob unerwünschte Ereignisse (einschließlich Symptome) aufgetreten waren, nachdem der Proband den Studienort verlassen hatte.

Eine klinisch relevante Toleranzschwelle von 1000 mg Erdnussprotein vom PEI und vom CHMP in wissenschaftlichen Gutachten als angemessen erachtet (11, 12). Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit einer erfolgreichen Desensibilisierung, erfasst durch das Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*, wurden nach Behandlungsgruppen getrennt dargestellt. Zusätzlich wurde die Ansprechrate der Desensibilisierung mit 95%igem Konfidenzintervall für jede Behandlungsgruppe mit Wilson (Score) Konfidenzgrenzen bestimmt. Das 95% Konfidenzintervall für die Behandlungsdifferenz (AR101-Desensibilisierungsrate minus Placebo-Desensibilisierungsrate) basiert auf der Methode nach Farrington-Manning.

Für Europa wurde der Farrington-Manning-Test verwendet, um die Nullhypothese zu testen, dass die Differenz der Behandlungseffekte auf Basis des Signifikanzniveau von 0,05 gleich 0 ist. Es wurde daher davon ausgegangen, dass AR101 den primären Wirksamkeitsendpunkt erreicht hat, wenn die untere Grenze des entsprechenden 95% Konfidenzintervalls größer als 0 ist.

Für Nordamerika wurde der Farrington-Manning-Test verwendet, um die Nullhypothese einer Differenz gleich 0,15 auf dem Signifikanzniveau von 0,05 zu testen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde erreicht, wenn die untere Grenze des entsprechenden 95% Konfidenzintervall größer ist als die vorgegebene Marge von 0,15.

Studie	Operationalisierung
	Tolerieren der im Screening nicht tolerierten 100 mg Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC
	Zum Einschätzen der Desensibilisierung der Patienten gegen Erdnuss wurde vor Beginn der Behandlung die individuelle Toleranzschwelle der Patienten mittels Screening-*DBPCFC* ermittelt (s.o.). Als Einschlusskriterium galt das Entwickeln von dosislimitierenden Symptomen (= nicht Tolerieren) bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger. Das bedeutet, dass kein Patient zu Beginn die 100 mg Erdnussprotein tolerierte. Das Erreichen einer Toleranzschwelle von 100 mg Erdnussprotein wird in der Fachliteratur als für den Alltag relevant angesehen und wurde daher zusätzlich zur primären Schwelle von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* untersucht (13-16) (s. 4.2.5.2). Die Operationalisierung basierend auf dem 100 mg-Schwellenwert wurde post-hoc definiert.
	Veränderung der maximal tolerierten Dosis in der Exit-DBPCFC zur Baseline Zum Einschätzen der Desensibilisierung der Patienten gegen Erdnuss wurde vor Beginn der Behandlung die individuelle Toleranzschwelle der Patienten mittels Screening-*DBPCFC* eingeschätzt (s.o.). Nach Abschluss der Behandlung wurde die Einschätzung der Desensibilisierung gegen Erdnuss in einer Exit-*DBPCFC* wiederholt. Die erfolgreiche Desensibilisierung gegen Erdnuss wird in der Exit-*DBPCFC* durch die patientenindividuelle Veränderung der maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein (MTD) im Vergleich zur Baseline (Screening-*DBPCFC*) gezeigt. Die Analysen der Veränderung der MTD zur Baseline wurden unter Verwendung der log_{10}-Skala durchgeführt. Wenn die Probanden keine Dosis vertragen, wird ihnen vor der Umstellung auf die log_{10}-Skala ein MTD von 0,3 mg als schlechtester Wert zugewiesen. Probanden, die keine Exit-*DBPCFC* durchliefen, erhielten den Wert ihrer Screening-*DBPCFC*. Der errechnete p-Wert basiert auf dem F-Test auf den Behandlungseffekt, der jeweils auf die patientenindividuelle MTD bei der Screening-*DBPCFC* genormt ist (log_{10} mg). Das ANCOVA-Modell wird auch auf mögliche ungleiche Steigungen (*unequal slopes*) getestet. Bei einem Hinweis auf ungleiche Steigungen auf Basis einer Signifikanz von 0,10, wurden die *Least Mean Squares* mit 95% Konfidenzintervall und p-Wert aus dem F-Test auf die Behandlungsdifferenz unter Annahme einer Normalverteilung dargestellt. Die *Least Mean Squares* (Punktschätzer und Konfidenzintervall) aus der ANCOVA Analyse der Veränderung der MTD in der log_{10}-Skala wurde zurück in die Originalskala transformiert, um geometrische *Least Mean Squares* des Verhältnisses von AR101 zu Placebo zu erhalten. Die Darstellung erfolgt ebenso innerhalb der Behandlungsgruppen. ***Analysepopulation und Imputationsmethoden*** Die Analyse wurde in der pädiatrischen Teilgruppe (4 - 17 Jahre) der ITT-Population durchgeführt. Die *DBPCFC*-Werte der Patienten, die die Exit-*DBPCFC* nicht durchführten, wurden auf die folgende Weise imputiert: Probanden, die keine Exit-*DBPCFC* durchliefen, erhielten den Wert ihrer Screening-*DBPCFC*. Als Sensitivitätsanalyse wurde die Analyse in der Completer-Population dargestellt. Diese umfasste alle Patienten, die die Studie mit einer auswertbaren Exit-*DBPCFC* erfolgreich abschlossen. Für den primären Endpunkt der Studie *Tolerieren von 1000 mg in der Exit-DBPCFC*, wurden weitere vordefinierte Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Imputationsmethoden durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu demonstrieren (s. Kapitel 4.2.5.4): • Probanden mit einer unbestimmten Exit-*DBPCFC* wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Die Exit-*DBPCFC* wurde als unbestimmt (indeterminate) definiert, wenn ein Proband dosislimitierende Symptome in der Placebo-Provokation entwickelte (alle

Studie	Operationalisierung
	Dosierungen, einschließlich 1000 mg). • Probanden der Placebo-Gruppe, die aus irgendeinem Grund fehlende Daten für den primären Wirksamkeitsendpunkt hatten (d.h. keine Exit-*DBPCFC*), wurden bei einer Worst Case Imputation als Responder betrachtet, während Probanden der AR101-Gruppe als Non-Responder betrachtet wurden, wenn sie Daten für diesen Endpunkt hatten. • Eine Tipping Point Analyse wurde durchgeführt. Dazu wurde der Behandlungseffekt zunächst unter der Annahme getestet, alle Probanden der AR101 Gruppe mit fehlenden Daten als Non-Responder zu definieren und nur einen Probanden mit fehlenden Daten aus der Placebo-Gruppe als Responder miteinzubeziehen. Wenn dieser Test immer noch einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zeigte, wurde die Anzahl der als Responder definierten Probanden der Placebo-Gruppe mit fehlenden Daten um eins erhöht, bis der Behandlungseffekt nicht mehr signifikant war. Zur Kalkulation des relativen Risikos (RR) bei Zellen mit Nullwerten, wurde bei der Berechnung zu allen Zellen (a, b, c, d) 0,5 addiert. Zur Einhaltung der statistischen Anforderungen des G-BA und des IQWiG, wurden Teile der Analysen post-hoc durchführt. Diese sind mit den entsprechenden Quellen gekennzeichnet.
ARC004	Operationalisierung wie in ARC003 Zusätzlich zu ARC003: ***Tolerieren von 2000 mg Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC*** In ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die Exit-*DBPCFC* um eine finale Dosis von 2000 mg erweitert. Die kumulative Gesamtdosis erhöht sich damit auf 4043 mg Erdnussprotein. Die *DBPCFC* wurde in der Studie ARC004 analog zu ARC003 wie oben beschrieben durchgeführt. Die Analyse wurde in der pädiatrischen Teilgruppe (4 - 17 Jahre) der ITT-Population für die Kohorten 1 und 3A der Gruppe 2 durchgeführt.
ARC010	Operationalisierung wie in ARC003 Zusätzlich zu ARC003: In der Studie ARC010 wurde die Screening-*DBPCFC* um eine weitere Dosis von 300 mg erweitert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: Desensibilisierung gegen Erdnuss in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARC003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC004	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARC003 und ARC010 sind randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studien. Desensibilisierung gegen Erdnuss wurde mittels doppelt-verblindeter, Placebo-kontrollierter Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*), dem Goldstandard zur Imitation einer Nahrungsmittelexposition, erfasst. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Nach Einnahme der jeweiligen Dosis wurden auftretende Symptome direkt vom Patienten sowie final vom verblindeten Studienarzt beurteilt, der nicht direkt an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war. Die Screening und Exit-*DBPCFC* eines Patienten sollten, falls möglich, vom selben verblindeten Studienarzt überwacht werden. Außerdem wurde für die Analyse das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Die Completer-Population wurde für eine Sensitivitätsanalyse herangezogen. Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die eine Verzerrung der Ergebnisse vermuten lassen. Das Verzerrungspotential wird daher für ARC003 und ARC010 als niedrig eingeschätzt.

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. Die Desensibilisierung gegen Erdnuss wurde allerdings, analog zu allen zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien, mittels einer doppelt-verblindeten, Placebo-kontrollierten Nahrungsmittelprovokation, einer *DBPCFC*, untersucht. Eine *DBPCFC* ist der etablierte Goldstandard zur Imitation einer Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen: Placebo-kontrolliert und für alle Teilnehmer und Prüfer verblindet. Außerdem wurde für die Analyse das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Daher wird das Verzerrungspotential trotz des unverblindeten Studiendesigns von ARC004 hinsichtlich des individuellen Endpunkts Desensibilisierung gegen Erdnuss als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Desensibilisierung gegen Erdnuss in der Studie ARC003

Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (2043 mg kumulativ) in der Studie ARC003

Tabelle 4-41: Baselinecharakteristika - Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* (Studie ARC003)

MTD	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
0,3	20 (5,38)	6 (4,84)
1	31 (8,33)	9 (7,26)
3	77 (20,70)	25 (20,16)
10	104 (27,96)	31 (25,00)
30	140 (37,63)	53 (42,74)
Summe	372 (100)	124 (100)
MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg Quelle:(143)		

Die Tabelle 4-41 zeigt auf, wie viel mg Erdnussprotein ein Proband in der Screening-*DBPCFC* zu Studienbeginn von ARC003 tolerierte. Gemäß Einschlusskriterium traten bei allen Probanden bei oder vor einer Dosis von 100 mg Erdnussprotein während der Screening-*DBPCFC* dosislimitierende Symptome auf (= nicht toleriert). In der AR101-Gruppe tolerierten in der Screening-*DBPCFC* 37,63 % der Patienten 30 mg Erdnussprotein, 27,96 % 10 mg, 20,70 % 3 mg, 8,33 % 1 mg und 5,38 % 0,3 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe zeigten sich ähnliche Werte. Hier tolerierten 42,74 % 30 mg, 25 % 10 mg, 20,16 % 3 mg, 7,26 % 1 mg und 4,84 % 0,3 mg des Erdnussproteins in der Screening-*DBPCFC*. Der Durchschnitt der tolerierten Dosis Erdnussprotein war in beiden Gruppen vergleichbar: 14,8 mg in der AR101-Gruppe (SD: 12,239 mg) und 15,0 mg in der Placebo-Gruppe (SD: 12,505 mg).

Tabelle 4-42: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003)

MTD in der Exit-*DBPCFC*	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
1	0 (0)	8 (6,45)
3	0 (0)	18 (14,52)
10	1 (0,27)	29 (23,39)
30	5 (1,34)	29 (23,39)
100	5 (1,34)	22 (17,74)

MTD in der Exit-*DBPCFC*	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
300	35 (9,41)	5 (4,03)
600	63 (16,94)	2 (1,61)
1000	187 (50,27)	3 (2,42)
Probanden ohne Exit-*DBPCFC*	76 (20,43)	8 (6,45)
Summe	372 (100)	124 (100)
MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg Quelle: (143)		

In der Tabelle 4-42 ist die maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus der Studie ARC003 dargestellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 100 mg Erdnussprotein (s. Tabelle 4-41). In der Exit-*DBPCFC* tolerierten knapp 50 % der Patienten aus dem AR101-Arm 1000 mg Erdnussprotein, in der Placebo-Gruppe waren es 2,42 %. 16,94 % tolerierten 600 mg, 9,41 % 300 mg, 1,34 % 100 mg, 1,34 % 30 mg und ein Patient tolerierte 10 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* im AR101-Arm. Im Placebo-Arm waren es 1,61 %, die 600 mg, 4,03 %, welche 300 mg, 17,74 %, die 100 mg, 23,39 %, welche 30 mg, 23,39 %, die 10 mg, 14,52 %, welche 3 mg und 6,45 % der Patienten, die 1 mg in der Exit-*DBPCFC* tolerierten. Im Folgenden wird auf die relevantesten Level der Desensibilisierung detailliert eingegangen.

Tabelle 4-43: Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*		372	124			
	Ja	187 (50,27)	3 (2,42)	0,4785 (0,3797-0,5773)	40,7694 (12,737-130,4968)	20,7778 (6,7633-63,8322)
	Nein	185 (49,73)	121 (97,58)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-43 zeigt die Ergebnisse zum Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* zum Ende der Studie ARC003. In der ITT Population wurden alle 372/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und 124/124 Patienten der Placebo-Gruppe miteinbezogen. Die Patienten mit fehlenden Werten wurde in der ITT-Population konservativ betrachtet, es wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF) (s. Tabelle 4-41). Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 100 mg Erdnussprotein,

der Durchschnitt lag bei einer tolerierten Dosis von etwa 15 mg Erdnussprotein in beiden Gruppen (s. Tabelle 4-41). Zu Studienende in der Exit-*DBPCFC* tolerierten 50,27 % der Patienten im AR101-Arm 1000 mg Erdnussprotein, was einer versehentlichen Exposition mit 3 - 4 Erdnüssen im Alltag entspricht. In der Placebo-Gruppe tolerierten 2,42 % der Patienten 1000 mg Erdnussprotein, 97,58 % der Patienten zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit 1000 mg Erdnussprotein im Alltag bei einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss-Allergenen zu tolerieren, lag im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant bei 20,78 (95 %- KI = [6,7633; 63,8322]).

Sensitivitätsanalysen: Completer-Population

Tabelle 4-44: Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC;* Completer-Population		296	116			
	Ja	187 (63,18)	3 (2,59)	0,6059 (0,4989-0,7129)	64,6208 (20,0445-208,3293)	24,4279 (7,9684-74,8859)
	Nein	109 (36,82)	113 (97,41)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-44 zeigt die Ergebnisse zum Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC003, wobei nur Patienten eingeschlossen wurden, welche die Exit-*DBPCFC* auch tatsächlich durchliefen (Completer-Population). Die Daten von 296/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und 116/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden in die Berechnung miteinbezogen. Kein Proband in beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn der Studie die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 63,18 % der Patienten aus der Completer-Population im AR101-Arm 1000 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe tolerierten 2,59 % der Patienten aus der Completer-Population die 1000 mg Erdnussprotein, die anderen 97,41 % der Patienten zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

In Bezug auf das Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein bei der Completer-Population lag das relative Risiko im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant bei 24,43 (95 %- KI = [7,9684; 74,8859]).

Sensitivitätsanalysen: Worst Case Imputation

Tabelle 4-45: Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003); Worst-Case-Imputation-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC;* Worst-Case-Imputation-Population		372	124			
	Ja	187 (50,27)	3 (2,42)	0,4785 (0,3797-0,5773)	40,7694 (12,737-130,4968)	20,7778 (6,7633-63,8322
	Nein	185 (49,73)	121 (97,58)			
	p*	<0,0001		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-45 werden die Ergebnisse zum Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC003 dargestellt. Die Daten von 372/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 124/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden in die Berechnung miteinbezogen. Hierbei wurden die Patienten mit fehlenden Daten in der Exit-*DBPCFC* in die Gruppe eingeordnet wurden, welche die 1000 mg nicht tolerierten (Worst-Case-Imputation-Population). In beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn der Studie kein Proband die Dosis von 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 50,27 % der Patienten im AR101-Arm 1000 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe tolerierten 2,42 % der Patienten die 1000 mg des Erdnussproteins. Die anderen 97,58 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Bei der Worst-Case-Population lag das relative Risiko im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen in der AR101-Gruppe hinsichtlich des Tolerierens von 1000 mg Erdnussprotein statistisch signifikant bei 20,7778 (95 %- KI = [6,7633; 63,8322]).

Sensitivitätsanalysen: Tipping Point Analyse

Tabelle 4-46: Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003); Tipping-Point-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC;* Tipping-Point-		372	124			
	Ja	187 (50,27)	3 (2,42)	0,4785 (0,3797-	40,7694 (12,737-	20,7778 (6,7633-

Population	Nein	185 (49,73)	121 (97,58)	0,5773)	130,4968)	63,8322
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-46 enthält die Ergebnisse zum Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC003, wobei die Tipping-Point-Population einbezogen wurde. Da die Daten dieser Population mit den Daten der Worst-Case-Imputation-Population übereinstimmen, werden sie hier nicht weiter ausgeführt.

Sensitivitätsanalyse: Ausschluss unbestimmter Exit-DBPCFC

Tabelle 4-47: Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003); Ausschluss unbestimmter Exit-*DBPCFC*-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC;* Ausschluss unbestimmter Exit-*DBPCFC*-Population		356	116			
	Ja	179 (50,28)	3 (2,59)	0,4769 (0,375-0,579)	38,0923 (11,8797-122,1429)	19,4419 (6,3332-59,6836)
	Nein	177 (49,72)	113 (97,41)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-47 sind die Ergebnisse zum Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC003 nach Ausschluss von Probanden mit unbestimmter Exit-*DBPCFC* aufgezeigt. Eine Exit-*DBPCFC* wurde als unbestimmt definiert, wenn der Proband die Provokation mit Placebo bis einschließlich einer Dosis von 1000 mg (2043 mg kumulativ) nicht tolerierte. Die Daten von 356/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 116/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden in die Berechnung miteinbezogen. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 50,28 % der Patienten in der AR101-Gruppe 1000 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 2,59 % der Patienten 1000 mg Erdnussprotein, 97,41 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko lag im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen in der AR101-Gruppe bei dem Ausschluss unbestimmter Exit-*EBPCFC*-Population hinsichtlich des

Tolerierens von 1000 mg Erdnussprotein statistisch signifikant bei 19,4419 (95 %- KI = [6,3332; 59,6836]).

Zusammenfassung der Operationalisierung Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (2043 mg kumulativ) in der Studie ARC003

Die Ergebnisse der Studie ARC003 in Bezug auf die Operationalisierung Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* beweisen einen für den Patienten bedeutsame Desensibilisierungseffekt gegenüber Erdnuss. 50,27 % der Patienten aus der AR101-Gruppe tolerierten eine Dosis von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (ITT Population), was einer versehentlichen Exposition mit 3 - 4 Erdnüssen im Alltag gleichkommt. Die kumulative Menge, welche diese Patienten in der Exit-*DBPCFC* vertrugen, lag somit bei 2043 mg Erdnussprotein, d.h. 8 - 9 Erdnüssen. In der Placebo-Gruppe erreichten dies 2,42 % der Patienten. Diverse Sensitivitätsanalysen demonstrierten die Robustheit der Ergebnisse. Auch bei Annahme einer Worst-Case-Imputation, der Tipping-Point-Population und dem Ausschluss unbestimmter Exit-*DBPCFC*-Probanden konnte die statistisch signifikante Überlegenheit des Behandlungseffekts von AR101 demonstriert werden. In der Completer-Population, in der nur Probanden betrachtet wurden, welche die Studie mit einer Exit-*DBPCFC* erfolgreich abschlossen, tolerierten 63,18 % der Probanden aus dem AR101-Arm am Ende der Studie 1000 mg Erdnussprotein, obwohl zu Beginn der Studie alle eingeschlossenen Studienteilnehmer lediglich 30 mg (oder weniger) tolerieren durften – das Desensibilisierungsniveau wurde erheblich und für die Patienten bedeutsam angehoben.

Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein (1043 mg kumulativ)

Tabelle 4-48: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*		372	124			
	Ja	250 (67,2)	5 (4,03)	0,6317 (0,5301-0,7333)	48,7705 (19,4251-122,4476)	16,6667 (7,0414-39,449)
	Nein	122 (32,8)	119 (95,97)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-48 zeigt die Ergebnisse zum Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC003. Hierbei wurden alle 372/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und alle 124/124 Patienten der Placebo-Gruppe in der ITT-Population miteinbezogen. Den Patienten mit fehlenden Werten wurden der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen

die Dosis von 100 mg Erdnussprotein, was etwas mehr als einer halben Erdnuss entspricht. In der AR101-Gruppe konnten 67,20 % der Patienten 600 mg Erdnussproteins in der Exit-*DBPCFC* tolerieren. In der Placebo-Gruppe konnten 4,03 % der Patienten 600 mg des Erdnussproteins am Ende tolerieren, 95,97 % der Patienten zeigten vor oder beim Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome. In Bezug auf das Tolerieren von 600 mg des Erdnussproteins lag das relative Risiko im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant bei 16,67 (95 %- KI = [7,0414; 39,449]).

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-49: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003), Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*, Completer-Population		296	116			
	Ja	250 (84,46)	5 (4,31)	0,8015 (0,6972-0,9058)	120,6522 (46,6789-311,8525)	19,5946 (8,3015-46,2503)
	Nein	46 (15,54)	111 (95,69)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-49 werden die Ergebnisse der Studie ARC003 zum Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* in Completer-Population dargestellt. Diese Population beinhaltet die Daten von allen Patienten, die eine Exit-*DBPCFC* durchliefen: 296/296 Patienten aus der AR101-Gruppe und 116/116 Patienten aus der Placebo-Gruppe. Kein Proband in beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn der Studie die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 84,46 % der Patienten aus der Completer-Population in der AR101-Gruppe 600 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe tolerierten 4,31 % der Patienten aus der Completer-Population diese Dosis Erdnussprotein, die anderen 95,69 % der Patienten zeigten vor oder bei Erreichen der 600 mg Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko in Bezug auf das Tolerieren von 600 mg des Erdnussproteins lag im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen bei der Completer-Population in der AR101-Gruppe statistisch signifikant bei 19,59 (95 %- KI = [8,3015; 46,2503]).

Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein (443 mg kumulativ)

Tabelle 4-50: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*		372	124			
	Ja	285 (76,61)	10 (8,06)	0,6855 (0,5857-0,7853)	37,3448 (18,7397-74,4213)	9,5 (5,2298-17,257)
	Nein	87 (23,39)	114 (91,94)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-50 sind die Ergebnisse der Studie ARC003 zum Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufgezeigt. Alle 372/372 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie alle 124/124 Patienten der Placebo-Gruppe wurden in der ITT-Population miteinbezogen. Auch hier wurden den Patienten mit fehlenden Werten der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). Kein Proband in beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn der Studie die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. Bei der Exit-*DBPCFC* konnten 76,61 % der Patienten aus der AR101-Gruppe 300 mg des Erdnussproteins tolerieren. 8,06 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe konnten 300 mg des Erdnussproteins am Ende tolerieren, 91,94 % der Patienten aus dieser Behandlungsgruppe zeigten vor und beim Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome. Das relative Risiko beim Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein, d.h. die Wahrscheinlichkeit im Alltag eine versehentliche Exposition mit 300 mg Erdnuss zu tolerieren, lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant bei 9,50 (95 %- KI = [5,2298; 17,257]).

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-51: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC;* Completer-Population		296	116			
	Ja	285 (96,28)	10 (8,62)	0,8766 (0,7798-0,9734)	274,6364 (113,3551-665,3883)	11,1689 (6,1733-20,2071)
	Nein	11 (3,72)	106 (91,38)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-51 stellt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 in Bezug auf das Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* in der Completer-Population dar. Diese Population enthält die Daten von 296/296 Patienten aus der AR101-Gruppe und 116/116 Patienten aus der Placebo-Gruppe. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen die Dosis von 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 96,28 % der Patienten aus der Completer-Population in der AR101-Gruppe 300 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 8,62 % der Patienten aus der Completer-Population 300 mg Erdnussprotein, die anderen 91,38 % der Patienten zeigten vor oder bei Erreichen der dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit, in Bezug auf das Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein wurde im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen bei der Completer-Population im AR101-Arm statistisch signifikant um das 11,17-fache erhöht (95 %- KI = [6,1733; 20,2071]).

Tolerieren der im Screening nicht tolerierten 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*

Tabelle 4-52: Anzahl der Patienten, die in der Exit-*DBPCFC* 100 mg tolerierten, aufgeteilt nach der individuellen MTD Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* (Studie ARC003)

MTD in der Screening-*DBPCFC*	Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*			
	AR101 n (%)		PLACEBO n (%)	
	Nein	Ja	Nein	Ja
0,3	7 (8,5)	13 (4,5)	4 (4,3)	2 (6,3)
1	10 (12,2)	21 (7,2)	8 (8,7)	1 (3,1)
3	21 (25,6)	56 (19,3)	20 (21,7)	5 (15,6)
10	21 (25,6)	83 (28,6)	27 (29,3)	4 (12,5)
30	23 (28)	117 (40,3)	33 (35,9)	20 (62,5)
Alle	82 (100)	290 (100)	92 (100)	32 (100)
MTD: maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg Quelle: (143)				

Die Tabelle 4-52 zeigt, wie viele Patienten in der Studie ARC003 100 mg des Erdnussproteins in der Exit-*DBPCFC* tolerierten, in Abhängigkeit von ihrer maximal tolerierten Dosis zu Studienbeginn. Die Daten von 372/372 Patienten in der AR101-Gruppe und von 124/124 Patienten in der Placebo-Gruppe wurden in der ITT-Population verwendet. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der AR101-Gruppe konnten 117 von 140 Patienten, welche beim Screening-*DBPCFC* 30 mg des Erdnussproteins tolerierten, beim Exit-*DBPCFC* mindestens 100 mg des Erdnussproteins tolerieren. 21 von 31 Patienten, die in der Screening-*DBPCFC* 1 mg des Erdnussproteins tolerierten, tolerierten in der Exit-*DBPCFC* mindestens 100 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe erreichte lediglich 1 von 9 Patienten dieser Gruppe die Toleranzschwelle von mindestens 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-53: Anzahl der Patienten, die 100 mg Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* nicht tolerierten, allerdings 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* tolerierten (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*		372	124			
	Ja	290 (77,96)	32 (25,81)	0,5215 (0,4245-0,6185)	10,1677 (6,3481-16,2854)	3,0208 (2,2305-4,0911)
	Nein	82 (22,04)	92 (74,19)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der zeigt, wie viele Patienten in der Studie ARC003 100 mg des Erdnussproteins in der Exit-DBPCFC tolerierten, in Abhängigkeit von ihrer maximal tolerierten Dosis zu Studienbeginn. Die Daten von 372/372 Patienten in der AR101-Gruppe und von 124/124 Patienten in der Placebo-Gruppe wurden in der ITT-Population verwendet. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-DBPCFC zugewiesen (LOCF). Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der AR101-Gruppe konnten 117 von 140 Patienten, welche beim Screening-DBPCFC 30 mg des Erdnussproteins tolerierten, beim Exit-DBPCFC mindestens 100 mg des Erdnussproteins tolerieren. 21 von 31 Patienten, die in der Screening-DBPCFC 1 mg des Erdnussproteins tolerierten, tolerierten in der Exit-DBPCFC mindestens 100 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe erreichte lediglich 1 von 9 Patienten dieser Gruppe die Toleranzschwelle von mindestens 100 mg Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC.

Tabelle 4-53 werden folgende Ergebnisse dargestellt: Anteil der Patienten, die 100 mg zu Studienbeginn in der Screening-*DBPCFC* nicht tolerierten, diese Toleranzschwelle von mindestens 100 mg allerdings bei Studienende erreichten. In der ITT-Population wurden von 372/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 124/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe die Daten verwendet. Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). Kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. Bei der Exit-*DBPCFC* konnten 77,96 % der Patienten in der AR101-Gruppe mindestens 100 mg des Erdnussproteins tolerieren. In der Placebo-Gruppe betrug der Anteil 25,81 %, d. h. 74,19 % der Patienten zeigten vor oder bei 100 mg Erdnussprotein dosislimitierende Symptome. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen war das relative Risiko des Tolerierens von 100 mg Erdnussprotein, d.h. die Wahrscheinlichkeit eine versehentliche Exposition mit 100 mg Erdnuss im Alltag zu tolerieren, bei der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 3,02-fache erhöht (95 %- KI = [2,2305; 4,0911]).

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-54: Anzahl der Patienten, die 100 mg Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* nicht tolerierten, allerdings 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* tolerierten (Studie ARC003); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC;* Completer-Population		296	116			
	Ja	290 (97,97)	32 (27,59)	0,7039 (0,6152-0,7926)	126,875 (51,3194-313,6683)	3,5515 (2,6434-4,7715)
	Nein	6 (2,03)	84 (72,41)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-54 zeigt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 in Bezug auf das Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC,* wobei nur die Completer-Population betrachtet wurde. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsarmen die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 97,97 % der Patienten aus der Completer-Population in der AR101-Gruppe 100 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 27,59 % der Patienten aus der Completer-Population 100 mg Erdnussprotein, 72,41 % der Patienten zeigten vor oder bei Erreichen der dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit, in Bezug auf das Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein lag im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen bei der Completer-Population im AR101-Arm statistisch signifikant bei 3,55 (95 %- KI = [2,6434; 4,7715]).

Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der *DBPCFC*

Tabelle 4-55: Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei der maximal tolerierten Einzeldosis Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (ITT-Bevölkerung, 4 - 17 Jahre)

	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)
Maximal tolerierte Dosis in der Screening-*DBPCFC*		
Keine Dosis toleriert	20 (5,4 %)	6 (4,8 %)
1 mg	31 (8,3 %)	9 (7,3 %)
3 mg	77 (20,7 %)	25 (20,2 %)
10 mg	104 (28,0 %)	31 (25,0 %)
30 mg	140 (37,6 %)	53 (42,7 %)

	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)
100 mg	0	0
Höchste tolerierte Einzeldosis Exit-*DBPCFC*		
Keine Dosis toleriert	5 (1,3 %)	0
1 mg	10 (2,7 %)	10 (8,1 %)
3 mg	20 (5,4 %)	22 (17,7 %)
10 mg	20 (5,4 %)	30 (24,2 %)
30 mg	27 (7,3 %)	30 (24,2 %)
100 mg	5 (1,3 %)	22 (17,7 %)
300 mg	35 (9,4 %)	5 (4,0 %)
600 mg	63 (16,9 %)	2 (1,6 %)
1000 mg	187 (50,3 %)	3 (2,4 %)
Erhöhung der MTD vom Screening zum Exit [1]		
Keine Erhöhung oder Verringerung	77 (20,7 %)	67 (54,0 %)
3-fach	2 (0,5 %)	12 (9,7 %)
3,33-fold increase	1 (0,3 %)	20 (16,1 %)
10-fold increase	15 (4,0 %)	10 (8,1 %)
20-fold increase	16 (4,3 %)	0
30-fold increase	10 (2,7 %)	0
33,33-fold increase	91 (24,5 %)	9 (7,3 %)
60-fold increase	23 (6,2 %)	1 (0,8 %)
100-fold increase	57 (15,3 %)	2 (1,6 %)
200-fold increase	10 (2,7 %)	0
300-fold increase	3 (0,8 %)	0
333,33-fold increase	36 (9,7 %)	2 (1,6 %)
600-fold increase	10 (2,7 %)	1 (0,8 %)
1000-fold increase	10 (2,7 %)	0
2000-fold increase	4 (1,1 %)	0
3333,33-fold increase	7 (1,9 %)	0
Veränderung der MTD vom Screening zum Exit in der log_{10} Skala [1]		
Mittelwert (SD)	1,51 (0,935)	0,30 (0,763)
Median	1,52	0,00
Q1, Q3	1,00; 2,00	0,00; 0,52
Min, max	0,00; 3,52	-1,48; 2,78
Geometric LS mean ratio (exit/screening) [95 % KI] [2]	34,05 [26,82; 43,24]	2,23 [1,55; 3,22]
Geometric LS mean ratio (AR101/Placebo) [95 % KI] (p-Wert) [2]	15,24 [10,29; 22,58] (< 0,0001)	

	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)

Versuchspersonen ohne Exit-*DBPCFC* wurde während des *DBPCFC*-Screenings die höchste verträgliche Einzeldosis zugewiesen.

[1] Versuchspersonen, die keine Dosis vertrugen, wurde eine einzelne höchstverträgliche Dosis von 0,3 mg zur Berechnung des fold-change und der log10-Werte zugewiesen.

[2] Behandlungsgruppenvergleiche der Veränderung gegenüber der höchsten verträglichen Einzeldosis in der Exit-*DBPCFC* (log10 mg) basierten auf einem ANCOVA-Modell mit Begriffen für Behandlungsgruppe, geografische Region (Nordamerika, Europa) und Screening der höchsten verträglichen Einzeldosis (log10 mg). Die geometrischen LS-Mittelwerte wurden durch Berechnung des Antilogs der log10-Mittelwertdifferenzen in die ursprüngliche Skala umgerechnet. Der p-Wert wird nur zu Informationszwecken angezeigt.

ANCOVA, Kovarianzanalyse; *DBPCFC*, doppelblinde, placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation; ITT, intention to-treat; LS, kleinste Quadrate; Min, Max, Minimum, Maximum; MTD, maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg; Q1, Q3, erstes Quartil, drittes Quartil.
Quelle: (4)

Die Tabelle 4-55 stellt die Veränderung der höchsten tolerierten Einzeldosis gegenüber dem Ausgangswert in der *DBPCFC* dar. In der ITT-Population wurden von 372/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 124/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe die Daten verwendet. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). Kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie 100 mg Erdnussprotein. In der Screening-*DBPCFC* tolerierten aus der AR101-Gruppe 37,6 % der Patienten 30 mg, 28,0 % der Patienten 10 mg, 20,7 % der Patienten 3 mg, 8,3 % der Patienten 1 mg und 5,4 % der Patienten 0,3 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe tolerierten in der Screening-*DBPCFC* 42,7 % der Patienten 30 mg, 25,0 % der Patienten 10 mg, 20,0 % der Patienten 3 mg, 7,3 % der Patienten 1 mg und 4,8 % der Patienten 0,3 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 50,3 % der Patienten aus dem AR101-Arm 1000 mg des Erdnussproteins, was einer versehentlichen Exposition mit 3 - 4 Erdnüssen im Alltag entspricht. In der Placebogruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 2,4 %.

Einige Patienten konnten im Verlauf keine Steigerung ihrer maximal tolerierten Dosis erreichen. Hier sind in der ITT allerdings auch die Patienten miteingeschlossen, die keine Exit-*DBPCFC* durchliefen und daher formal ihre maximal tolerierte Dosis aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen bekamen (LOCF). 77 Probanden der AR101-Gruppe konnten ihre MTD nicht steigern, davon durchliefen allerdings 76 Probanden keine Exit-*DBPCFC* und erhielten per Definition ihre MTD aus der Screening-*DBPCFC*. In der Placebo Gruppe konnten 67 Probanden (54 %) ihre MTD nicht steigern, hier durchliefen allerdings lediglich 8 Probanden keine Exit-*DBPCFC* und erhielten per Definition ihre MTD aus der Screening-*DBPCFC*.

Der höchste Anteil der Patienten im AR101-Arm (24,5 %) erreichte einen 33,33-fachen Anstieg der maximal tolerierten Dosis vom Screening bis zur Exit-*DBPCFC*. Die mittlere Veränderung der höchsten verträglichen Einzeldosis des Erdnussproteins vom Screening bis zur Exit-*DBPCFC* (im log10-Maßstab) betrug 1,51 (SD = 0,935) für die AR101-Gruppe und 0,30 (SD = 0,763) für die Placebo-Gruppe. Das mittlere Verhältnis der Veränderung der geometrischen kleinsten Quadrate (LS) in der höchsten tolerierten

Einzeldosis (Behandlungseffekt Exit/Screening *DBPCFC*) betrug 34,05 (95 % KI: [26,82; 43,24]) für die AR101-Gruppe und 2,23 (95 %- KI = [1,55; 3,22]) für die Placebo-Gruppe. Das geometrische LS-Mittelwertverhältnis (AR101/Placebo) der Veränderung der höchsten verträglichen Einzeldosis vom Screening bis zur Exit-*DBPCFC* betrug 15,24 ((95 % KI: [10,29, 22,58]); p < 0,0001). Das entspricht demnach einem durch AR101 vermittelten signifikanten und bedeutsamen Behandlungseffekt für die betroffenen Kinder.

Tabelle 4-56: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (ARC003)

Veränderung der MTD	AR101			Placebo			AR101 vs. Placebo	
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	372	14,806 (12,239)	-	124	16,015 (12,505)			
Exit	372	636,778 (409,014)	621,972 (406,923)	124	74,00 (174,402)	57,985 (172,302)	<0,0001	1,557 [1,332; 1,782]

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-56 werden die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* betrachtet. Von 372/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 124/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe aus der ITT-Population wurden die Daten verwendet. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). Die Mittelwertveränderung zur Baseline lag in der AR101-Gruppe bei 621,972 (SD = 406,923), in der Placebo-Gruppe lag diese bei 57,985 (SD = 172,302). Über das Hedges' g konnte ein großer Effekt mit 1,557 nachgewiesen werden (95 %- KI = [1,332; 1,782]).

Sensitivitätsanalyse: Completer-Population

Tabelle 4-57: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (ARC003)

Veränderung der MTD	AR101			Placebo			AR101 vs. Placebo	
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	296	15,495 (12,236)		116	16,653 (12,450)			
Exit	296	797,162 (289,864)	781,667 (288,087)	116	78,638 (179,415)	61,984 (177,491)	<0,0001	2,775 [2,470-3,041]

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-57 zeigt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* auf, wobei nur die Completer-Population betrachtet wird. Aus der ITT-Population wurden die Daten von 372/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 124/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe verwendet. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). Die Mittelwertveränderung zur Baseline lag in der AR101-Gruppe bei 621,972 (SD = 406,923), in der Placebo-Gruppe lag diese bei 57,985 (SD = 172,302). Über das Hedges‘ g konnte ein großer Effekt mit 1,557 nachgewiesen werden (95 %- KI = [1,332; 1,782]).

Zusammenfassung des Endpunkts Desensibilisierung gegen Erdnuss (Studie ARC003)

Zusammenfassend konnte in der Studie ARC003 eine durch die Einnahme von AR101 vermittelte bedeutsame Desensibilisierung gegen Erdnuss demonstriert werden. Kein Patient tolerierte zu Beginn der Studie 100 mg Erdnussprotein, d. h. jeder Proband wies entweder bei oder vor Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome auf – der Durchschnitt der tolerierten Dosis lag zu Beginn bei etwa 15 mg Erdnussprotein. Durch Behandlung mit AR101 konnte das Desensibilisierungsniveau klinisch bedeutsam angehoben werden. Bei einer Simulation einer versehentlichen Exposition mit Erdnussprotein in der *DBPCFC* lag die Toleranzschwelle der AR101 Gruppe zu Studienende in allen klinisch bedeutsamen getesteten Dosen Erdnussprotein signifikant über der Placebogruppe. 50,27 % der Patienten aus der AR101-Gruppe tolerierten 1000 mg Erdnussprotein – in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 2,42 %. Somit konnten durch die Behandlung mit AR101 die Hälfte der Patienten eine versehentliche Exposition mit 3 - 4 Erdnüssen im Alltag tolerieren. Kumulativ gesehen tolerierten diese Patienten bereits 8 - 9 Erdnüsse, da sie die verschiedenen Dosierungsstufen an Erdnussprotein nacheinander einnahmen. Versehentliche Expositionen im Alltag treten in den meisten Fällen allerdings mit deutlich geringeren Mengen auf: Aufgrund des Erdnussgehalts einer typischerweise konsumierten Portion von Lebensmitteln wurde berechnet, dass mit Erdnuss kontaminierte oder falsch bzw. unbeschriftete Lebensmittel in der Theorie zu über 97,5 % weniger als 15 mg Erdnussprotein enthalten (15). Auch bei der Betrachtung der individuellen maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein konnte ein klinisch bedeutsamer und statistisch signifikanter Behandlungseffekt durch AR101 demonstriert werden – einige Probanden konnten ihre MTD um das 3,333-fache erhöhen. Zuletzt konnte die Robustheit der Ergebnisse durch diverse Sensitivitätsanalysen bestätigt werden.

Desensibilisierung gegen Erdnuss in der Studie ARC004

Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg und 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* der Studie ARC004

Tabelle 4-58: Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg und 100 mg Erdnussprotein in der Studie ARC004

Tolerieren von X mg in der Exit-*DBPCFC*	Kohorte 1: 28 Wochen N = 112		Kohorte 3A: 56 Wochen N = 31	
	Ja	Nein	Ja	Nein
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
2000 mg (kumulativ: 4043 mg)	50 (44,6)	62 (55,4)	21 (67,7)	10 (32,3)
1000 mg (kumulativ: 2043 mg)	83 (74,1)	29 (25,9)	25 (80,6)	6 (19,4)
600 mg (kumulativ: 1043 mg)	92 (82,1)	20 (17,9)	25 (80,6)	6 (19,4)
300 mg (kumulativ: 443 mg)	101 (90,2)	11 (9,8)	26 (83,9)	5 (16,1)
100 mg (kumulativ: 143 mg)	101 (90,2)	11 (9,8)	26 (83,9)	5 (16,1)
Quelle: (144)				

In der Tabelle 4-58 werden die Ergebnisse zum Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg sowie 100 mg zum Ende der Studie ARC004 aufgezeigt. In der ITT Population wurden alle 112/112 Patienten aus der Kohorte 1 sowie 31/31 Patienten aus der Kohorte 3A miteinbezogen. Zu Studienende tolerierten 44,6 % der Patienten in der Kohorte 1 sowie 67,7 % der Patienten aus der Kohorte 3A 2000 mg Erdnussprotein, was einer versehentlichen Exposition mit 8 - 9 Erdnüssen im Alltag entspricht.

Zum Ende der Studie ARC003 tolerierten etwa 50 % der mit AR101 behandelten Patienten 1000 mg Erdnussprotein. Nach weiterer Behandlung mit AR101 für 28 Wochen (Kohorte 1) bzw. 56 Wochen (Kohorte 2) tolerierten bereits 74,1 % bzw. 80,6 % der Patienten diese 1000 mg Erdnussprotein. Dies verdeutlicht die Aufrechterhaltung und kontinuierlich fortschreitende Desensibilisierung über die erhobenen 24 Monate.

Sensitivitätsanalyse: Completer-Population

Tabelle 4-59: Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg und 100 mg Erdnussprotein in der Studie ARC004; Completer-Population

Tolerieren von X mg in der Exit-*DBPCFC*, Completer-Population	Kohorte 1: 28 Wochen N = 103		Kohorte 3A: 56 Wochen N = 26	
	Ja	Nein	Ja	Nein
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
2000 mg (kumulativ: 4043 mg)	50 (48,5)	53 (51,5)	21 (80,8)	5 (19,2)
1000 mg (kumulativ: 2043 mg)	83 (80,6)	20 (19,4)	25 (96,2)	1 (3,8)
600 mg (kumulativ: 1043 mg)	92 (89,3)	11 (10,7)	25 (96,2)	1 (3,8)
300 mg (kumulativ: 443 mg)	101 (98,1)	2 (1,9)	26 (100)	0 (0)
100 mg (kumulativ: 143 mg)	101 (98,1)	2 (1,9)	26 (100)	0 (0)
Quelle: (144)				

Die Tabelle 4-59 zeigt die Ergebnisse in Bezug auf das Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg sowie 100 mg zum Ende der Studie ARC004, wobei nur die Patienten betrachtet wurden, welche die Studie ARC004 vollständig durchliefen (= Completer-Population). Es wurden hierbei 103/112 Patienten aus der Kohorte 1 und 26/31 Patienten aus der Kohorte 3A miteinbezogen. 48,5 % der Patienten aus der Kohorte 1 sowie 80,8% der Patienten aus der Kohorte 3A tolerierten zum Ende der Studie 2000 mg Erdnussprotein. 80,6 % der Patienten aus der Kohorte 1 sowie 96,2 % der Patienten aus der Kohorte 3A tolerierten 1000 mg Erdnussprotein zum Ende der Studie.

Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der *DBPCFC* in der Studie ARC004

Tabelle 4-60: Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei der maximal tolerierten Einzeldosis Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (ITT-Bevölkerung, 4-17 Jahre)

	Kohorte 1 28 Wochen (N = 103)	Kohorte 3A 56 Wochen (N = 26)
Maximal tolerierte Dosis in der Screening-*DBPCFC* [1]		
Keine Dosis toleriert	0	0
1 mg	0	0
3 mg	0	0
10 mg	0	0
30 mg	0	0
100 mg	0	0
300 mg	14 (13,60 %)	1 (3,80 %)
600 mg	23 (22,30 %)	8 (30,80 %)
1000 mg	66 (64,10 %)	17 (65,40 %)

	Kohorte 1 28 Wochen (N = 103)	Kohorte 3A 56 Wochen (N = 26)
Fehlend	9	5
Höchste tolerierte Einzeldosis in der Exit-*DBPCFC*		
Keine Dosis toleriert	0	0
1 mg	0	0
3 mg	0	0
10 mg	0	0
30 mg	2 (1,90 %)	0
100 mg	0	0
300 mg	9 (8,70 %)	1 (3,80 %)
600 mg	9 (8,70 %)	0
1000 mg	33 (32,0 %)	4 (15,40 %)
2000 mg	50 (48,50 %)	21 (80,80 %)
Fehlend	9	5
Veränderung der MTD vom Screening zum Exit in der log_{10} Skala [2]		
Keine [3]	38 (36,90 %)	4 (15,40 %)
1,67-fold increase	12 (11,70 %)	1 (3,80 %)
2-fold increase	40 (38,80 %)	14 (53,80 %)
3-fold increase	0	0
3,33-fold increase	8 (7,80 %)	7 (26,90 %)
6-fold increase	0	0
6,67-fold increase	5 (4,90 %)	0
10-fold increase	0	0
20-fold increase	0	0
30-fold increase	0	0
33,33-fold increase	0	0
60-fold increase	0	0
60,67-fold increase	0	0
100-fold increase	0	0
200-fold increase	0	0
300-fold increase	0	0
333,33-fold increase	0	0
600-fold increase	0	0
666,67-fold increase	0	0
1000-fold increase	0	0
2000-fold increase	0	0
Fehlend	9	5

[1] Aus der Exit-*DBPCFC* für alle Probanden der Studie ARC003.
[2] Probanden, welche keine einzige Dosis tolerierten, erhielten eine Einzeldosis von 0,3 mg um die fold-change zu berechnen
[3] keine Zunahme oder Abnahme.
DBPCFC: doppelblinde, placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation; MTD, maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg.
Quelle: (7)

Die Tabelle 4-60 zeigt die Veränderung der maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein im Verlauf der Studie ARC004 in der ITT-Population. Als Ausgangswert gilt hier die Exit-*DBPCFC* der Studie ARC003. Zum Ende der Studie ARC003 nach ungefähr einem Jahr Behandlung tolerierten in beiden weiterbeobachteten Kohorten 1 und 3A etwa 64 % der Patienten 1000 mg Erdnussprotein, 13 - 22 % der Patienten 600 mg und 4 - 14 % der Patienten 300 mg. Zu Studienende von ARC004 tolerierten nach weiteren etwa 6 Monaten Behandlung in der Kohorte 1 48,5 % der Probanden 2000 mg Erdnussprotein – das entspricht einer versehentlichen Exposition von 8 - 9 Erdnüssen. In der bis zu einem weiteren Jahr weiter behandelten Kohorte 3A tolerierten bereits etwa 80 % der Probanden diese Menge des Erdnussproteins.

Tabelle 4-61: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC004)

Veränderung der MTD	Kohorte 1			Kohorte 3A		
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)
Baseline (Studie ARC003)	109	805,505 (267,303)		31	817,097 (257,801)	
Exit (Studie ARC004)	109	1329,908 (660,866)	524,404 (612,984)	31	1597,742 (623,825)	780,645 (547,369)

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-61 werden die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC004 in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* betrachtet. Die Mittelwertveränderung zur Baseline lag in der Kohorte 1 nach 28 Wochen bei 524,404 (SD = 612,984) und in der Kohorte 3A nach 56 Wochen bei 780,645 mg Erdnussprotein (SD = 547,369).

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-62: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC004), Completer-Population

Veränderung der MTD	Kohorte 1			Kohorte 3A		
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)
Baseline (Studie ARC003)	103	815,534 (262,625)		26	850 (217,715)	
Exit (Studie ARC004)	103	1370,485 (653,753)	554,951 (617,036)	26	1780,769 (474,99)	930,769 (462,834)

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (144)

Die Tabelle 4-62 stellt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC004 in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* dar, wobei nur die Completer-Population betrachtet wird. Die Mittelwertveränderung zur Baseline lag in der Kohorte 1 nach 28 Wochen bei 554,951 (SD = 617,036) und in der Kohorte 3A nach 56 Wochen bei 930,769 mg Erdnussprotein (SD = 462,834).

Zusammenfassung des Endpunkts Desensibilisierung gegen Erdnuss (Studie ARC004)

In der Studie ARC003 wurden die Probanden bis zu einem Jahr mit AR101 oder Placebo behandelt. In der Folgestudie ARC004 wurde die tägliche Behandlung mit AR101 in Kohorte 1 für bis zu 28 Wochen und in Kohorte 3A für bis zu 56 Wochen weitergeführt, um die fortlaufende und zunehmende Desensibilisierung gegen Erdnuss über 24 Monate zu demonstrieren. 44,6 % bzw. 68 % der Patienten aus der Kohorte 1 bzw. Kohorte 3A tolerierten nach Studienende 2000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. Somit konnten durch die weitere Behandlung mit AR101 knapp über die Hälfte der Patienten eine versehentliche Exposition mit 8 - 9 Erdnüssen im Alltag tolerieren. Kumulativ gesehen tolerierten diese Patienten deutlich mehr, da sie die verschiedenen Dosierungsstufen an Erdnussprotein nacheinander einnahmen. Versehentliche Expositionen im Alltag treten in den meisten Fällen allerdings mit erheblich geringeren Mengen auf. Das Erhalten und Erweitern eines patientenrelevanten Desensibilisierungsniveaus gegen Erdnuss, welches die Betroffenen im Alltag vor allergischen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss schützt, konnte demnach über 24 Monate erfolgreich demonstriert werden.

Desensibilisierung gegen Erdnuss in der Studie ARC010

Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (2043 mg kumulativ) in der Studie ARC010

Tabelle 4-63: Baselinecharakteristika - Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* (Studie ARC010)

MTD zur Baseline	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
0,3	16 (6,06)	3 (3,49)
1	13 (4,92)	6 (6,98)
3	15 (5,68)	6 (6,98)
10	29 (10,98)	11 (12,79)
30	28 (10,61)	11 (12,79)
100	30 (11,36)	6 (6,98)
300	1 (0,38) [1]	0 (0)
Summe	132 (100)	43 (100)

[1] Dateneingabefehler, Proband 106-024 hat 100 mg toleriert
MTD: maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-63 zeigt auf, wie viel mg Erdnussprotein ein Proband in der Screening-*DBPCFC* zu Studienbeginn von ARC010 tolerierte. Gemäß Einschlusskriterium traten bei allen Probanden bei oder vor einer Dosis von 300 mg Erdnussprotein während der Screening-*DBPCFC* dosislimitierende Symptome auf (= nicht toleriert). In der AR101-Gruppe tolerierten in der Screening-*DBPCFC* 11,36 % der Patienten 100 mg Erdnussprotein, 10,61 % 30 mg, 10,98 % 10 mg, 5,68 % 3 mg, 4,92 % 1 mg und 6,06 % 0,3 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe zeigten sich ähnliche Werte. Hier tolerierten 6,98 % 100 mg, 12,79 % 30 mg, 12,79 % 10 mg, 6,98 % 3 mg, 6,98 % 1 mg und 3,49 % 0,3 mg des Erdnussproteins in der Screening-*DBPCFC*.

Tabelle 4-64: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010)

MTD in der Exit-*DBPCFC*	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
0,3	0 (0)	2 (4,65)
1	0 (0)	3 (6,98)
3	0 (0)	5 (11,63)
10	1 (0,76)	10 (23,26)
30	2 (1,52)	7 (16,28)
100	6 (4,55)	6 (13,95)
300	7 (5,3)	3 (6,98)
600	13 (9,85)	3 (6,98)
1000	77 (58,33)	1 (2,33)
Probanden ohne Exit-*DBPCFC*	26 (19,7)	3 (6,98)
Summe	132 (100)	43 (100)
MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg Quelle:(145)		

In der Tabelle 4-64 ist die maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus der Studie ARC010 aufgezeigt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 300 mg Erdnussprotein (s.). In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 58 % der Patienten aus dem AR101-Arm 1000 mg Erdnussprotein, in der Placebo-Gruppe waren es 2 %. 9,85 % tolerierten 600 mg, 5,3 % 300 mg, 4,55 % 100 mg, 1,52 % 30 mg und ein Patient tolerierte 10 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* in der AR101-Gruppe. In der Placebo-Gruppe waren es 6,98 %, die 600 mg, 6,98 %, welche 300 mg, 13,95 %, die 100 mg, 16,28 %, welche 30 mg, 23,26 %, die 10 mg, 11,63 %, welche 3 mg und 6,98 % der Patienten, die 1 mg in der Exit-*DBPCFC* tolerierten. 2 Patienten (4,65 %) tolerierten keine Dosis und erhielten als Wert die 0,3 mg. Die relevantesten Level der Desensibilisierung werden folgend detailliert beschrieben.

Tabelle 4-65: Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*		132	43			
	Ja	77 (58,33)	1 (2,33)	0,5601 (0,389-0,7311)	58,8 (7,854-440,2148)	25,0833 (3,5959-174,9677)
	Nein	55 (41,67)	42 (97,67)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-65 werden die Ergebnisse zum Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC010 aufgezeigt. In der ITT Population wurden alle Patienten miteinbezogen. Die Patienten mit fehlenden Werten wurde in der ITT-Population konservativ betrachtet, es wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studiengruppen die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. Zu Studienende in der Exit-*DBPCFC* tolerierten 58,33 % der Patienten im AR101-Arm 1000 mg Erdnussprotein, was einer versehentlichen Exposition mit 3 - 4 Erdnüssen im Alltag entspricht. In der Placebo-Gruppe tolerierten 2,33 % der Patienten 1000 mg Erdnussprotein, d. h. 97,67 % der Patienten zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko, also die Wahrscheinlichkeit 1000 mg Erdnussprotein bei einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss-Allergenen im Alltag zu tolerieren, wurde im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 25,08-fache erhöht (95 %- KI = [3,5959; 174,9677]).

Sensitivitätsanalysen: Completer-Population

Tabelle 4-66: Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC;* Completer-Population		106	40			
	Ja	77 (72,64)	1 (2,5)	0,7014 (0,52-0,8828)	103,5517 (13,5953-788,7258)	29,0566 (4,1804-201,9617)
	Nein	29 (27,36)	39 (97,5)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-66 zeigt die Ergebnisse zum Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC010 auf, wobei nur die Completer-Population betrachtet wird. In dieser Population wurden 106/132 Patienten aus dem AR101-Arm und 40/43 Patienten aus dem Placebo-Arm miteinbezogen. Kein Proband in beiden Studiengruppen tolerierte zu Beginn der Studie die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 72,64 % der Patienten in der AR101-Gruppe 1000 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierte ein Patient 1000 mg Erdnussprotein. Fast alle der Patienten dieser Behandlungsgruppe zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 29,06-fache erhöht (95 %- KI = [4,1804; 201,9617]).

Sensitivitätsanalysen: Worst Case Imputation

Tabelle 4-67: Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010); Worst-Case-Imputation-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC;* Worst-Case-Imputation-Population		132	43			
	Ja	77 (58,33)	4 (9,3)	0,4903 (0,3187-0,6619)	13,65 (4,6094-40,4219)	6,2708 (2,4389-16,1234)
	Nein	55 (41,67)	39 (90,7)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-67 werden die Ergebnisse zum Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC010 gezeigt. Die Daten von 132/132 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 43/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden in die Berechnung miteinbezogen. Hierbei wurden die Patienten mit fehlenden Daten in der Exit-*DBPCFC* in die Gruppe eingeordnet wurden, welche die 1000 mg nicht tolerierten (Worst-Case-Imputation-Population). In beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn der Studie kein Proband die Dosis von 300 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 58,33 % der Patienten im AR101-Arm 1000 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe tolerierten 9,3 % der Patienten die 1000 mg des Erdnussproteins. Die anderen 90,7 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

In der Worst-Case-Population lag das relative Risiko im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe hinsichtlich des Tolerierens von 1000 mg Erdnussprotein statistisch signifikant bei 6,2708 (95 %- KI = [2,4389; 16,1234]).

Sensitivitätsanalysen: Stratifiziert für Deutschland

Tabelle 4-68: Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010); stratifiziert für Deutschland

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* stratifiziert für Deutschland		16	7			
	Ja	15 (93,75)	0 (0)	0,9375 (0,5145-1,0000)	-	14,588 (0,992-214,461)
	Nein	1 (6,25)	7 (100)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-68 zeigt die Ergebnisse bezüglich des Tolerierens von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC010, wobei für diese Analyse nur Patienten aus Deutschland, betrachtet wurden. Die Daten von 16/132 Patienten aus dem AR101-Arm und von 7/43 Patienten aus dem Placebo-Arm wurden in die Berechnung miteinbezogen. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 93,75 % der Patienten im AR101-Arm 1000 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe tolerierten kein Patient die 1000 mg des Erdnussproteins, sodass alle Patienten aus dieser Gruppe vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome aufwiesen. Aufgrund der geringen Anzahl an Probanden ist die Aussagekraft für deutsche Probanden im Vergleich zur Gesamtpopulation allerdings nicht belastbar und stellt lediglich einen Anhaltspunkt dar. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe hinsichtlich des Tolerierens von 1000 mg Erdnussprotein statistisch signifikant um das 14,588-fache erhöht (95 %- KI = [0,992; 214,461]).

Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein (1043 mg kumulativ) in der Studie ARC010

Tabelle 4-69: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*		132	43			
	Ja	90 (68,18)	4 (9,3)	0,5888 (0,4172-0,7604)	20,8929 (7,0087-62,2811)	7,3295 (2,8616-18,7736)
	Nein	42 (31,82)	39 (90,7)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-69 zeigt die Ergebnisse hinsichtlich des Tolerierens von 600 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC003 auf. Hierbei wurden alle Patienten in der ITT-Population miteinbezogen. Den Patienten mit fehlenden Werten wurden der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 300 mg Erdnussprotein, dies entspricht etwas mehr als einer halben Erdnuss. In der AR101-Gruppe konnten 68,18 % der Patienten 600 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* tolerieren. In der Placebo-Gruppe erreichten dies 9,30 % der Patienten, 90,70 % der Patienten zeigten vor oder beim Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome. In Bezug auf das Tolerieren von 600 mg des Erdnussproteins wurde das relative Risiko im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 7,33-fache erhöht (95 %- KI = 2,3295; 18,7736]).

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-70: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010), Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC;* Completer-Population		106	40			
	Ja	90 (84,91)	4 (10)	0,7491 (0,5749-0,9232)	50,625 (15,8412-161,786)	8,4906 (3,3394-21,5873)
	Nein	16 (15,09)	36 (90)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-70 werden die Ergebnisse bezüglich des Tolerierens von 600 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC003 dargestellt, wobei nur die Patienten der Completer-Population gezeigt werden. Es wurden 106/132 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 40/43 Patienten der Placebo-Gruppe in der Completer-Population miteinbezogen. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studiengruppen die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. In der AR101-Gruppe konnten 84,91 % der Patienten 600 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* tolerieren. In der Placebo-Gruppe waren es 10 % der Patienten, 90 % zeigten vor oder beim Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome auf. Das relative Risiko wurde in Bezug auf das Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 8,49-fache erhöht (95 %- KI = 3,3394; 21,5873]).

Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein (443 mg kumulativ) in der Studie ARC010

Tabelle 4-71: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*		132	43			
	Ja	97 (73,48)	7 (16,28)	0,5721 (0,4031-0,741)	14,2531 (5,8115-34,9565)	4,5141 (2,2743-8,9596)
	Nein	35 (26,52)	36 (83,72)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-71 sind die Ergebnisse der Studie ARC003 zum Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. Alle 132/132 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie alle 43/43 Patienten der Placebo-Gruppe wurden in der ITT-Population miteinbezogen. Auch hier wurden den Patienten mit fehlenden Werten der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). Kein Proband in beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn der Studie die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. Bei der Exit-*DBPCFC* konnten 73,48 % der Patienten aus dem AR101-Arm 300 mg des Erdnussproteins tolerieren. Dies schafften im Placebo-Arm 16,28 % der Patienten am Ende, 83,72 % der Patienten aus dieser Behandlungsgruppe zeigten vor und beim Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome. Das relative Risiko beim Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein, d.h. die Wahrscheinlichkeit 300 mg Erdnuss im Alltag bei einer versehentlichen Exposition zu tolerieren, war im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen in dem AR101-Arm statistisch signifikant um das 4,5141-fache erhöht (95 %- KI = [2,2743; 8,9596]).

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-72: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC;* Completer-Population		106	40			
	Ja	97 (91,51)	7 (17,5)	0,7401 (0,5755-0,9047)	50,8095 (17,5369-147,2099)	5,2291 (2,6615-10,2738)
	Nein	9 (8,49)	33 (82,5)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-72 stellt die Ergebnisse der Studie ARC003 in Bezug auf das Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* dar. Es wird hierbei nur die Completer-Population betrachtet. 106/132 Patienten aus dem AR101-Arm sowie 40/43 Patienten aus dem Placebo-Arm wurden in dieser Population miteinbezogen. Kein Proband aus beiden Studiengruppen tolerierte zu Beginn der Studie die Dosis von 300 mg des Erdnussproteins. Bei der Exit-*DBPCFC* konnten 91,51 % der Patienten aus der AR101-Gruppe 300 mg des Erdnussproteins tolerieren. Dies schafften in der Placebo-Gruppe 17,5 % der Patienten, d. h. 82,5 % der Patienten aus diesem Behandlungsarm zeigten vor und beim Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome. Das relative Risiko beim Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein war im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen in dem AR101-Arm statistisch signifikant um das 5,23-fache erhöht (95 %- KI = [2,6615; 10,2738]).

Tolerieren der im Screening nicht tolerierten 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC010

Tabelle 4-73: Anzahl der Patienten, die in der Exit-*DBPCFC* 100 mg tolerierten, aufgeteilt nach der individuellen MTD Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* (Studie ARC010)

MTD in der Screening-*DBPCFC*	Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*			
	AR101 n/N (%)		Placebo n/N (%)	
	Nein	Ja	Nein	Ja
0,3 [1]	6 (10,9)	10 (13)	3 (8,8)	0 (0)
1	4 (7,3)	9 (11,7)	4 (11,8)	2 (22,2)
3	3 (5,5)	12 (15,6)	4 (11,8)	2 (22,2)
10	6 (10,9)	23 (29,9)	8 (23,5)	3 (33,3)
30	5 (9,1)	23 (29,9)	9 (26,5)	2 (22,2)
100	30 (100)	0 (0)	6 (100)	0 (0)

MTD in der Screening-*DBPCFC*	Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*			
	AR101 n/N (%)		Placebo n/N (%)	
	Nein	Ja	Nein	Ja
300	1 (1,8) [2]	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alle	55 (100)	77 (100)	34 (100)	9 (100)

[1]: Diese Probanden tolerierten keine getestete Dosis Erdnussprotein. Formal wurde ihnen 0,3 mg als MTD zugewiesen.
[2]: Dateneingabefehler, Proband 106-024 hat 100 mg vertragen.
MTD: maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-73 zeigt, wie viele Patienten in der Studie ARC010 100 mg des Erdnussproteins in der Exit-*DBPCFC* tolerierten, in Abhängigkeit von ihrer maximal tolerierten Dosis zu Studienbeginn. Die Daten von 131/131 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 43/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden in der ITT-Population verwendet. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. In der AR101-Gruppe konnten 23 von 28 Patienten, welche beim Screening-*DBPCFC* 30 mg des Erdnussproteins tolerierten, beim Exit-*DBPCFC* mindestens 100 mg des Erdnussproteins tolerieren. 9 von 15 Patienten, die in der Screening-*DBPCFC* 1 mg des Erdnussproteins tolerierten, tolerierten in der Exit-*DBPCFC* mindestens 100 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe erreichten 2 von 6 Patienten dieser Gruppe die Toleranzschwelle von mindestens 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-74: Anzahl der Patienten, die 100 mg beim *DBPCFC*-Screening nicht tolerierten, aber 100 mg beim *DBPCFC*-Exit tolerierten (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Anzahl der Patienten, die 100 mg beim *DBPCFC*-Screening nicht vertrugen, aber 100 mg beim *DBPCFC*-Exit vertrugen		132	43			
	Ja	77 (58,33)	9 (20,93)	0,374 (0,202-0,5461)	5,2889 (2,3478-11,9142)	2,787 (1,5318-5,071)
	Nein	55 (41,67)	34 (79,07)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-74 werden folgende Ergebnisse dargestellt: Anteil der Patienten, welcher 100 mg zu Studienbeginn in der Screening-*DBPCFC* nicht tolerierte, diese Toleranzschwelle von mindestens 100 mg allerdings bei Studienende erreichte. In der ITT-Population wurden

von allen 132/132 Patienten aus der AR101-Gruppe und von allen 43/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe die Daten verwendet. Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). Bei der Exit-*DBPCFC* konnten 58,33 % der Patienten in der AR101-Gruppe mindestens 100 mg des Erdnussproteins tolerieren. In der Placebo-Gruppe betrug der Anteil 20,93 %, d. h. 79,07 % der Patienten zeigten vor oder bei 100 mg Erdnussprotein dosislimitierende Symptome. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen war das relative Risiko des Tolerierens von 100 mg Erdnussprotein, d.h. die Wahrscheinlichkeit eine versehentliche Exposition mit 100 mg Erdnuss im Alltag zu tolerieren, bei der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 2,787-fache erhöht (95 %- KI = [1,5318; 5,071]).

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-75: Anzahl der Patienten, die 100 mg beim *DBPCFC*-Screening nicht tolerierten, aber 100 mg beim *DBPCFC*-Exit tolerierten (Studie ARC010); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Anzahl der Patienten, die 100 mg beim *DBPCFC*-Screening nicht vertrugen, aber 100 mg beim *DBPCFC*-Exit vertrugen; Completer-Population		106	40			
	Ja	77 (72,64)	9 (22,5)	0,5014 (0,3225-0,6804)	9,1456 (3,8848-21,5308)	3,2285 (1,7952-5,8061)
	Nein	29 (27,36)	31 (77,5)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-75 zeigt den Anteil der Patienten, welcher 100 mg zu Studienbeginn in der Screening-*DBPCFC* nicht tolerierte, diese Schwelle von mindestens 100 mg allerdings bei Studienende erreichte. Hierbei wurde nur die Completer-Population betrachtet. In dieser Population wurden von 106/132 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie von 40/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe die Daten verwendet. Bei der Exit-*DBPCFC* konnten 72,64 % der Patienten in der AR101-Gruppe mindestens 100 mg des Erdnussproteins tolerieren. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 22,5 %. 77,5% der Patienten zeigten vor oder bei 100 mg Erdnussprotein dosislimitierende Symptome. Das relative Risiko des Tolerierens von 100 mg Erdnussprotein wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 3,23-fache erhöht (95 %- KI = [1,7952; 5,8061]).

Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der *DBPCFC* in der Studie ARC010

Tabelle 4-76: Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei der höchsten verträglichen Einzeldosis in der Exit-*DBPCFC* (ITT-Bevölkerung, 4 - 17 Jahre)

	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)
Maximal tolerierte Dosis in der Screening-*DBPCFC*		
Keine Dosis toleriert	16 (12,1 %)	3 (7,0 %)
1 mg	13 (9,8 %)	6 (14,0 %)
3 mg	15 (11,4 %)	6 (14,0 %)
10 mg	29 (22,0 %)	11 (25,6 %)
30 mg	28 (21,2 %)	11 (25,6 %)
100 mg	30 (22,7 %)	6 (14,0 %)
300 mg [1]	1 (0,8 %)	0 (0,0%)
Höchste tolerierte Einzeldosis in der Exit-*DBPCFC*		
Keine Dosis toleriert	6 (4,5 %)	2 (4,7 %)
1 mg	3 (2,3 %)	3 (7,0 %)
3 mg	3 (2,3 %)	6 (14,0 %)
10 mg	6 (4,5 %)	10 (23,3 %)
30 mg	6 (4,5 %)	8 (18,6 %)
100 mg	11 (8,3 %)	7 (16,3 %)
300 mg	7 (5,3 %)	3 (7,0 %)
600 mg	13 (9,8 %)	3 (7,0 %)
1000 mg	77 (58,3 %)	1 (2,3 %)
Veränderung der MTD vom Screening zum Exit in der $\log_{10}$ Skala [2]		
Mittelwert (SD)	1,42 (1,024)	0,37 (0,955)
Median	1,52	0,48
Q1, Q3	0,89; 2,00	0; 1,00
Min, max	-0,48; 3,52	-2,00; 3,00
Geometric LS mean ratio (exit/screening) [95 % KI] [3]	22,15 [14,60; 33,658]	1,93 [1,02; 3,67]
Geometric LS mean ratio (AR101/Placebo) [95 % KI] (p-Wert) [3]	11,45 [5,61; 23,38]; (p < 0,0001)	

	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)

Versuchspersonen ohne Exit-DBPCFC wurde während des DBPCFC-Screenings die höchste verträgliche Einzeldosis zugewiesen.
[1] Dateneingabefehler; Proband 106-024 verträgt 100 mg.
[2] Versuchspersonen, die keine Dosis vertrugen, wurde eine einzelne höchstverträgliche Dosis von 0,3 mg zur Berechnung des fold-change und der log10-Werte zugewiesen.
[3] Behandlungsgruppenvergleiche der Veränderung gegenüber der höchsten verträglichen Einzeldosis in der Exit-DBPCFC (log10 mg) basierten auf einem ANCOVA-Modell mit Begriffen für Behandlungsgruppe, geografische Region (Nordamerika, Europa) und Screening der höchsten verträglichen Einzeldosis (log10 mg). Die geometrischen LS-Mittelwerte wurden durch Berechnung des Antilogs der log10-Mittelwertdifferenzen in die ursprüngliche Skala umgerechnet. Der P-Wert wird nur zu Informationszwecken angezeigt.
ANCOVA, Kovarianzanalyse; DBPCFC, doppelblinde, placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation; ITT, Behandlungsabsicht; LS, kleinste Quadrate; Min, Max, Minimum, Maximum; MTD, maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg; Q1, Q3, erstes Quartil, drittes Quartil.
Quelle: (5)

Tabelle 4-77: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010)

Veränderung der MTD	AR101			Placebo			AR101 vs. Placebo	
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	132	34,036 (45,005)	-	43	24,765 (32,619)	-	-	-
Exit	132	668,589 (422,827)	634,553 (414,647)	43	110,735 (212,747)	85,97 (213,312)	<0,0001	1,468 (1,091-1,845)

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-77 werden die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC010 in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* betrachtet. Von 132/132 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie von 43/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe aus der ITT-Population wurden die Daten verwendet. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). Die Mittelwertveränderung zur Baseline lag in der AR101-Gruppe bei 634,553 (SD = 414,647), in der Placebo-Gruppe lag diese bei 85,97 (SD = 213,747). Über das Hedges' g konnte ein großer Effekt mit 1,46 festgestellt werden (95 %- KI = [1,091; 1,845]).

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-78: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010); Completer-Population

Veränderung der MTD	AR101			Placebo			AR101 vs. Placebo	
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	106	35,934 (46,522)	-	40	23,298 (31,395)	-	-	
Exit	106	826,132 (309,031)	790,198 (300,572)	40	115,715 (219,659)	92,418 (219,98)	<0,0001	2,5 (2,037-2,963)

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-78 zeigt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC010 in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*, wobei hier nur die Completer-Population betrachtet wurde. Die Daten von 106/132 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 40/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden in dieser Population verwendet. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). Die Mittelwertveränderung zur Baseline lag im AR101-Arm bei 790,198 (SD = 300,572). Im Placebo-Arm lag diese bei 92,418 (SD = 219,98). Das Hedges' g zeigte einen großen Effekt mit 2,5 an (95 %- KI = [2,037; 2,963]).

Zusammenfassung des Endpunkts Desensibilisierung gegen Erdnuss (Studie ARC010)

In der Studie ARC010 wurden die Probanden im Vergleich zur Studie ARC003 bis zu 3 Monate kürzer behandelt. Dennoch konnte auch in der europäischen Studie ARC010 eine durch die Einnahme von AR101 vermittelte bedeutsame Desensibilisierung gegen Erdnuss erzielt werden. Kein Patient tolerierte zu Beginn der Studie 300 mg Erdnussprotein, d. h. jeder Proband wies entweder bei oder vor Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome auf. Das Desensibilisierungsniveau konnte durch die Einnahme von AR101 klinisch bedeutsam angehoben werden. Bei einer Simulation einer versehentlichen Exposition mit Erdnussprotein in der *DBPCFC* lag die Toleranzschwelle der AR101 Gruppe zu Studienende in allen klinisch bedeutsamen getesteten Dosen Erdnussprotein signifikant über der Placebogruppe. Knapp 58 % der Patienten aus dem AR101-Arm tolerierten 1000 mg Erdnussprotein, im Placebo-Arm lag dieser Wert bei 2,33 %. Somit konnten durch die Behandlung mit AR101 die Hälfte der Patienten eine versehentliche Exposition mit 3 - 4 Erdnüssen im Alltag tolerieren. Kumulativ gesehen tolerierten diese Patienten 8 - 9 Erdnüsse, da sie die verschiedenen Dosierungsstufen an Erdnussprotein nacheinander einnahmen.

Zusammenfassung des Endpunkts Desensibilisierung gegen Erdnuss

Patienten und insbesondere Kinder mit Erdnussallergie leiden unter einer hohen Krankheitslast durch potenziell lebensbedrohliche allergische Reaktionen, die bei Einnahme von lediglich marginalen Mengen Erdnussprotein (< 5 mg) ausgelöst werden können (41-43). Diese Expositionen mit Erdnuss treten in Deutschland trotz strikter Erdnusskarenz auf und führen u.a. zu schweren anaphylaktischen Reaktionen (44, 45). Dabei ist die Schwere der durch Erdnuss hervorgerufenen allergischen Symptome grundsätzlich nicht vorhersehbar – und führt dadurch zu Angstzuständen und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität. Ein zentrales Therapieziel für Erdnussallergiker ist daher die bedeutsame Anhebung des Desensibilisierungsniveaus für einen relevanten Schutz im alltäglichen Leben. In allen zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien wurde eine derartige substanzielle und patientenrelevante Erhöhung des Desensibilisierungslevels erreicht (s. Tabelle 4-79).

Tabelle 4-79: Zusammenfassung des Endpunkts Desensibilisierung gegen Erdnuss über alle Studien (ITT-Population)

Desensibilisierung gegen Erdnuss	**AR101 n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein				
ARC003	187 (50,27)	3 (2,42)	20,778 (6,7633-63,8322)	<0,0001
ARC010	77 (58,33)	1 (2,33)	25,083 (3,5959-174,9677)	<0,0001
ARC004 - Kohorte 1 - Kohorte 3A	83 (74,1) 25 (80,6)	-	-	-
Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein				
ARC003	250 (67,2)	5 (4,03)	16,667 (7,0414-39,449)	<0,0001
ARC010	90 (68,18)	4 (9,3)	7,329 (2,8616-18,7736)	<0,0001
ARC004 - Kohorte 1 - Kohorte 3A	92 (82,1) 25 (80,6)	-	-	-
Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein				
ARC003	285 (76,61)	10 (8,06)	9,5 (5,2298-17,257)	<0,0001
ARC010	97 (73,48)	7 (16,28)	4,514 (2,2743-8,9596)	<0,0001
ARC004 - Kohorte 1 - Kohorte 3A	101 (90,2) 26 (83,9)	-	-	-
Tolerieren von 2000 mg Erdnussprotein				
ARC004 - Kohorte 1 - Kohorte 3A	50 (44,6) 21 (67,7)	-	-	-
Tolerieren der im Screening nicht tolerierten 100 mg Erdnussprotein				
ARC003	290 (77,96)	32 (25,81)	3,021 (2,2305-4,0911)	<0,0001
ARC010	103 (78,03)	13 (30,23)	2,581 (1,6245-4,1007)	<0,0001
ARC004 - Kohorte 1 - Kohorte 3A	101 (90,2) 26 (83,9)	-	-	-
Veränderung der MTD	AR101 Mittelwertänderung zur Baseline (SD)	Placebo Mittelwertänderung zur Baseline (SD)	Hedges' g [95% KI]	p-Wert
ARC003	621,972 (406,923)	57,985 (172,302)	1,557 (1,332-1,782)	<0,0001
ARC010	634,553 (414,647)	85,97 (213,312)	1,468 (1,091-1,845)	<0,0001

ARC004 - Kohorte 1 - Kohorte 3A	554,951 (617,036) 930,769 (462,834)	-	-	-
MTD: maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg Quellen: (143-145)				

In der größtenteils nordamerikanischen Studie ARC003 und der europäischen Studie ARC010 tolerierten nach etwa einem Jahr Behandlung mit AR101 (in ARC010: 9 Monate) ungefähr die Hälfte der Kinder 1000 mg Erdnussprotein in einer Simulation einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss – in der Placebo-Gruppe waren dies knapp 3 %. Diese 1000 mg Erdnussprotein entsprechen einer versehentlichen Exposition mit etwa 3 - 4 Erdnüssen im Alltag, kumulativ bereits bis zu 9 Erdnüssen, und damit einer beträchtlichen und bedeutsamen Anhebung des Desensibilisierungsniveaus mit einem hohen Sicherheitspuffer: Versehentliche Expositionen mit Erdnuss etwa durch kontaminierte oder falsch bzw. unbeschriftete Lebensmittel treten in der Theorie zu über 97,5 % mit weniger als 15 mg Erdnussprotein auf (15). Auf Basis einer Modellierung unter Einbezug a) der klinischen Reaktionsschwelle für Erdnussallergiker, b) der Menge an typischerweise verzehrten Lebensmitteln und c) der Konzentration des Erdnussproteins im konsumierten Produkt wurde ermittelt, dass bereits das Erreichen einer Toleranzschwelle von 100 mg Erdnussprotein das alltägliche Risiko einer allergischen Reaktion für Erdnussallergiker auf klinisch sinnvolle Weise statistisch nahezu komplett reduziert. In einer weiteren Studie wurde die mediane symptomauslösende Dosis Erdnussprotein mit 125 mg bestimmt (43). In allen über diesen bedeutsamen Schwellen getesteten Dosen Erdnussprotein von 300 mg, 600 mg und 1000 mg wurde das relative Risiko für das erfolgreiche Tolerieren dieser jeweiligen Dosis in der AR101-Gruppe signifikant und erheblich erhöht (s. Tabelle 4-79).

Darüber hinaus verdeutlichen die Ergebnisse der Folgestudie ARC004 die kontinuierlich zunehmende Desensibilisierung über eine einjährige Behandlung hinaus. Es konnte gezeigt werden, dass eine bis zu 2-jährige Behandlung mit AR101 die jeweilige Toleranzschwelle der Betroffenen noch weiter erhöhen kann: Bis zu 66 % der Probanden tolerierten zum Ende der Studie 2000 mg Erdnussprotein, was einer versehentlichen Exposition von etwa 8 - 9 Erdnüssen im Alltag gleichkommt. Kumulativ gesehen nahmen diese Probanden allerdings bereits über 4000 mg Erdnussprotein in ihrer Provokationstestung erfolgreich zu sich.

Das Studienprogramm von AR101 demonstriert daher den bedeutsamen und zweckmäßigen Behandlungseffekt einer Desensibilisierung gegen Erdnuss. AR101 ermöglicht erstmals eine Therapie der Erdnussallergie, die die betroffenen Kinder durch Erreichen einer bedeutsamen Desensibilisierung gegen Erdnuss vor allergischen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt schützt und so durch die erstmalig gewonnene Kontrolle den Patienten und ihren Familien ein stress- und angstfreies Leben ermöglicht.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt

wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde aufgrund der Unterschiede im Studiendesign der zur Bewertung des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien nicht durchgeführt. Eine detaillierte Rationale zu dieser Vorgehensweise wird in der Methodik unter 4.2.5.3 gegeben.

Übertragbarkeit in den deutschen Versorgungskontext:

Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Die Studien ARC003/ARC004 und ARC010 repräsentieren direkt den europäischen Versorgungskontext, da die Studie ARC010 komplett, und ARC003/ARC004 zum Teil in Europa durchgeführt wurden. Der Anteil deutscher Patienten in der europäischen Studie ARC010 beträgt etwa 16 %. Ein Teil der Patienten der Studie ARC003 sowie alle Patienten der Studie ARC007 wurden im nordamerikanischen Versorgungskontext (USA und Kanada) behandelt und untersucht. Dieser kann als übertragbar angesehen werden, da obwohl die Häufigkeit der Erdnussallergie in den USA im Vergleich zu Europa bzw. Deutschland als höher eingeschätzt wird, die generelle Natur der Krankheit mit großer Wahrscheinlichkeit als weitestgehend unabhängig von regionalen Unterschieden angesehen werden (128-132, 146). Es existieren keine Anzeichen für eine unterschiedliche Ausprägung der Symptome in verschiedenen Regionen, was sich in vergleichbaren Behandlungsleitlinien widerspiegelt (9, 10, 17, 84, 136, 137, 147). Die für Patienten mit Erdnussallergie im Alltag und damit klinisch relevanten Toleranzschwellen an Erdnussprotein basieren auf Einschätzungen des PEI und des CHMP (11, 12) sowie auf einer umfassenden Analyse in der Literatur, die sich auf europäische Daten (insbesondere die Niederlande) stützt (14). Lediglich die ursprüngliche Analyse wurde für die US-Population durchgeführt (16). Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität kann durch die Verwendung objektiver, standardisierter und in der Wissenschaft etablierter Kriterien ausgegangen werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Reduktion der Symptomschwere – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Operationalisierung des Endpunkts: Reduktion der Symptomschwere

Studie	Operationalisierung
ARC003	Die *DBPCFC* zur Erfassung der Symptomschwere der allergischen Reaktion auf eine Exposition mit Erdnuss wurde wie für den Endpunkt: *Desensibilisierung gegen Erdnuss* beschrieben durchgeführt (siehe 4.3.1.3.1.1). ***Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC, insgesamt und nach Systemorganklasse: Haut, Atemwege, Gastrointestinaltrakt und kardiovaskulär/neurologisch, gemäß PRACTALL (8)*** In der Exit-*DBPCFC* wurde jeder Patient auf das Tolerieren konsekutiver Einzeldosen an Erdnussprotein oder Placebo gemäß PRACTical ALLergy (PRACTALL, Verbund EAACI und AAAAI) Leitlinien getestet (8): 3, 10, 30, 100, 300, 600 und 1000 mg. Die *DBPCFC* wurde beendet, wenn eine Dosis als nicht toleriert eingeschätzt wurde (siehe 4.3.1.3.1.1, Tabelle 4-39). Dabei wurde zusätzlich zur Einschätzung der Toleranzschwelle der Patienten bezüglich Erdnussprotein, die Symptomschwere anhand der Unterteilung der Schweregrade mittels PRACTALL Leitlinien erfasst (8): 0-Keine, 1-Mild, 2-Moderat, 3-Schwer oder höher (siehe 4.3.1.3.1.1, Tabelle 4-38). Bei jeder Dosierung der *DBPCFC* wurde die Symptomschwere in vier verschiedenen Systemorganklassen erhoben: Haut, Gastrointestinaltrakt, respiratorischer Trakt und kardiovaskulär/neurologisch. Auf Basis der jeweils höchsten Schweregrade in diesen Organklassen wird darüber hinaus für jede Dosierung sowie für die gesamte *DBPCFC* eine gesamte maximale Symptomschwere ermittelt, die dem höchsten Schweregrad eines Symptoms innerhalb der einzelnen Organsysteme entspricht. Unabhängig von der Anzahl der Dosierungen und der Menge an getesteten Erdnussprotein pro Proband in der *DBPCFC*, wurde pro Proband die maximale Symptomschwere während der *DBPCFC* erhoben und zwischen den Behandlungsarmen verglichen. Die maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* wird damit unabhängig von der zugrundeliegenden Menge an getestetem Erdnussprotein und gleichzeitig unabhängig vom Schweregrad der Symptome während der Screenings-*DBPCFC* dargestellt. Die Cochran-Mantel-Haenszel-Statistik (mit gleichmäßig verteilten Werten) wurde verwendet, um auf eine Behandlungsdifferenz zu testen. ***Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-DBPCFC, insgesamt und nach Systemorganklasse*** Zusätzlich zu der gesamten maximalen Symptomschwere wurde die maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, insgesamt und nach Systemorganklasse, analysiert. Da das Entwickeln von dosislimitierenden Symptomen (= nicht Tolerieren) von 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Screening-*DBPCFC* als Einschlusskriterium der Studie galt, tolerierte kein Patient zu Beginn die 100 mg Erdnussprotein. Das Erreichen einer Toleranzschwelle von 100 mg Erdnussprotein entspricht damit für jeden Patienten einer Verbesserung seines Gesundheitszustandes und wird in der Fachliteratur als für den Alltag relevant angesehen (13-16) (s. 4.2.5.2). Daher wurde für das Demonstrieren der Reduktion Symptomschwere ein Vergleich bei den Dosierungen bis zu dieser relevanten Schwelle von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* durchgeführt und analog zur oben beschrieben Durchführung analysiert.

Studie	Operationalisierung
	Veränderung der maximalen Symptomschwere bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-DBPCFC zu denselben Dosen in der Exit-DBPCFC Die maximale Symptomschwere wurde für alle Dosisstufen inklusive der nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* ermittelt. Dieselben Dosen wurden in der Exit-*DBPCFC* nach Behandlung mit der Studienmedikation erneut getestet. Die Anzahl der verglichenen Dosisstufen ist patientenindividuell unterschiedlich, da die Patienten in der Screening-*DBPCFC* eine unterschiedliche Toleranzschwelle aufwiesen. Die Cochran-Mantel-Haenszel-Statistik (mit gleichmäßig verteilten Werten) wurde verwendet, um auf eine Behandlungsdifferenz zu testen. Die Operationalisierung wurde post-hoc definiert. ***Analysepopulation und Imputationsmethoden*** Die Analyse wurde in der pädiatrischen Teilgruppe (4 - 17 Jahre) der ITT-Population durchgeführt. Die *DBPCFC*-Werte der Patienten, die die Exit-*DBPCFC* nicht durchführten, wurden auf die folgende Weise imputiert: Für Probanden ohne Exit-*DBPCFC* (z.B. aufgrund von Therapieabbruch) wurde der maximale Schweregrad des Screening-*DBPCFC* für die Analyse verwendet. Als Sensitivitätsanalyse wurde die Analyse in der Completer-Population dargestellt. Diese umfasste alle Patienten, die die Studie mit einer auswertbaren Exit-*DBPCFC* erfolgreich abschlossen. Zur Kalkulation des relativen Risikos (RR) bei Zellen mit Nullwerten, wurde bei der Berechnung zu allen Zellen (a, b, c, d) 0,5 addiert. Zur Einhaltung der statistischen Anforderungen des G-BA und des IQWiG, wurden Teile der Analysen post-hoc durchführt. Diese sind mit den entsprechenden Quellen gekennzeichnet.
ARC004	Operationalisierung wie in ARC003
ARC010	Operationalisierung wie in ARC003

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: Reduktion der Symptomschwere in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARC003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC004	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARC003 und ARC010 sind randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studien. Die Reduktion der Symptomschwere bei allergischen Reaktionen auf Erdnuss wurde mittels doppelt-verblindeter, Placebo-kontrollierter Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*), dem Goldstandard zur Imitation einer Nahrungsmittelexposition, erfasst. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Nach Einnahme der jeweiligen Dosis wurden auftretende Symptome direkt vom Patienten sowie final vom verblindeten Studienarzt beurteilt, der nicht direkt an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war. Die Screening und Exit-*DBPCFC* eines Patienten sollten, falls möglich, vom selben verblindeten Studienarzt überwacht werden. Außerdem wurde für die Analyse das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die eine Verzerrung der Ergebnisse vermuten lassen. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003-Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 in den Kohorten 1 und 3A weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. Die Reduktion der Symptomschwere wurde allerdings, analog zu allen zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien, mittels einer doppelt-verblindeten, Placebo-kontrollierten Nahrungsmittelprovokation, einer *DBPCFC*, untersucht. Eine *DBPCFC* ist der etablierte Goldstandard zur Imitation einer Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen: Placebo-kontrolliert und für alle Teilnehmer und Prüfer verblindet. Außerdem wurde für die Analyse das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Daher wird das Verzerrungspotential trotz des unverblindeten Studiendesigns von ARC004 hinsichtlich des individuellen Endpunkts Reduktion der Symptomschwere als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Reduktion der Symptomschwere in der Studie ARC003

Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*, insgesamt und nach Systemorganklasse in der Studie ARC003

Tabelle 4-82: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	140 (37,63)	3 (2,42)
Mild (1)	119 (31,99)	35 (28,23)
Moderat (2)	94 (25,27)	73 (58,87)
Schwer (3)	19 (5,11)	13 (10,48)
Summe	372 (100)	124 (100)
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-82 zeigt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 in Bezug auf die maximale Symptomschwere in der gesamten Exit-*DBPCFC* (dosisunabhängig). In der ITT-Population wurden die Ergebnisse von 372/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 124/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe miteinbezogen. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF).

In der Screening-*DBPCFC* zu Beginn der Studie ARC003 zeigten alle Probanden dosislimitierende, d. h. vor allem moderate und schwere Symptome. Zu Studienende von ARC003 in der Exit-*DBPCFC* zeigten 37,63 % der Patienten nach etwa einjähriger Behandlung mit AR101 keine Symptome mehr, 31,99 % der Patienten maximal milde Symptome, 25,27 % der Patienten maximal moderate Symptome und 5,11 % der Patienten schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten in der Exit-*DBPCFC* 2,42 % der Patienten keine Symptome, 28,23 % der Patienten maximal milde Symptome, 58,87 % der Patienten maximal moderate Symptome und 10,48 % der Patienten schwere Symptome.

Tabelle 4-83: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		372	124			
	Ja	232 (62,37)	121 (97,58)	-0,3522 (-0,4442- -0,2601)	0,0411 (0,0128- 0,1317)	0,6391 (0,5878- 0,6949)
	Nein	140 (37,63)	3 (2,42)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-83 wird der Anteil der Patienten in der Studie ARC003 beschrieben, welche milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* zeigten. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). 37,63 % der Patienten der AR101-Gruppe zeigten keine Symptome in allen getesteten Dosen einschließlich der letzten Dosis von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. Die übrigen 62,37 % der Patienten wiesen als maximalen Schweregrad mild oder höher auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 97,58 %. Das relative Risiko für einen milden oder höheren maximalen Schweregrad nach Erdnusskontakt war im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um 36,09 % reduziert (95 %- KI = [0,5878; 0,6949]).

Tabelle 4-84: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		372	124			
	Ja	113 (30,38)	86 (69,35)	-0,3898 (-0,4894- -0,2902)	0,1928 (0,1240- 0,2997)	0,438 (0,361- 0,5314)
	Nein	259 (69,62)	38 (30,65)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-84 zeigt den Anteil der Patienten in der Studie ARC003, welche moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen. In der ITT-Population wurden die Daten von 372/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 124/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe einbezogen. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). In der Exit-*DBPCFC* zeigte sich, dass bei etwa 70 % der Patienten in der AR101-Gruppe maximal lediglich milde Symptome auftraten. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 30 %. Demzufolge lag der maximale Schweregrad bei fast 70 % der Patienten der Placebo-Gruppe in der Exit-*DBPCFC* bei moderat oder schwer. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko bei dem Anteil der Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um 56,20 % reduziert (95 %- KI = [0,361; 0,5314]).

Tabelle 4-85: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		372	124			
	Ja	19 (5,11)	13 (10,48)	-0,0538 (-0,1037- -0,0038)	0,4596 (0,2199- 0,9604)	0,4872 (0,2479- 0,9574)
	Nein	353 (94,89)	111 (89,52)			
	p*	0,0445		0,0046		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-85 wird der Anteil der Patienten in der Studie ARC003 mit schwerem, maximalem Schweregrad bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder niedriger) in der Exit-*DBPCFC* betrachtet. Die Daten von 372/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 124/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden in die ITT-Population miteinbezogen. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). In der Exit-*DBPCFC* wiesen 5,11 % der Patienten aus der AR101-Gruppe schwere Symptome als maximalen Schweregrad über alle Dosierungen der Exit-*DBPCFC* auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 10,48 %. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* „schwer“ als maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 51,28 % (95 %- KI = [0,2479; 0,9574]).

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-86: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003); Completer-Population

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	140 (47,3)	3 (2,59)
Mild (1)	106 (35,81)	32 (27,59)
Moderat (2)	44 (14,86)	68 (58,62)
Schwer (3)	6 (2,03)	13 (11,21)
Summe	296 (100)	116 (100)
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-86*Sensitivitätsanalyse: Completer Population*

Tabelle 4-86 zeigt die Ergebnisse der Patienten in der Studie ARC003 in Bezug auf die maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (dosisunabhängig über alle Stufen), wobei nur Patienten betrachtet wurden, welche die Exit-*DBPCFC* durchlaufen hatten (Completer-Population). In diese Population wurden 296/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und 116/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe eingeschlossen. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 47,3 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome, 35,81 % der Patienten maximal milde Symptome, 14,86 % der Patienten maximal moderate Symptome und 2,03 % der Patienten maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten 2,59 % der Patienten keine Symptome, 27,59 % der Patienten maximal milde Symptome, 58,62 % der Patienten maximal moderate Symptome und 11,21 % der Patienten maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-87: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		296	116			
	Ja	156 (52,70)	113 (97,41)	-0,4471 (-0,5493- -0,3449)	0,0296 (0,0092- 0,0952)	0,541 (0,4837- 0,6051)
	Nein	140 (47,30)	3 (2,59)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-87 wird der Anteil der Patienten aus der Completer-Population in der Studie ARC003 beschrieben, welche milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* zeigten. Es zeigten sich bei 47,30 % der Patienten in der AR101-Gruppe keine Symptome in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 2,59 %. 97,41 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten einen maximal milden oder einer höheren maximalen Schweregrad. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 45,90 % (95 %- KI = [0,4837; 0,6051]).

Tabelle 4-88: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		296	116			
	Ja	50 (16,89)	81 (69,83)	-0,5294 (-0,6293- -0,4294)	0,0878 (0,0533- 0,1447)	0,2419 (0,1829- 0,3199)
	Nein	246 (83,11)	35 (30,17)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-88 zeigt den Anteil der Patienten aus der Completer-Population in der Studie ARC003, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen. In der Exit-*DBPCFC* zeigte sich, dass bei 83,11 % der Patienten in der AR101-Gruppe keine moderaten Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) auftraten. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 30,17 %. Knapp 70 % zeigten hierbei einen moderaten oder einen höheren, maximalen Schweregrad über alle Dosen hinweg an. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko bei dem Anteil der Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad in der Exit-

DBPCFC aufwiesen, statistisch signifikant um 75,81 % reduziert (95 %- KI = [0,1829; 0,3199]).

Tabelle 4-89: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		296	116			
	Ja	6 (2,03)	13 (11,21)	-0,0918 (-0,1368- -0,0468)	0,1639 (0,0607- 0,4425)	0,1809 (0,0704- 0,4645)
	Nein	290 (97,97)	103 (88,79)			
	p*	0,0002		0,0506		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-89 wird der Anteil der Patienten aus der Completer-Population in der Studie ARC003 mit schwerem, maximalem Schweregrad bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder niedriger) in der Exit-*DBPCFC* betrachtet. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 2,03 % der Patienten aus der AR101-Gruppe Symptome des schweren, maximalen Schweregrades über alle Dosen hinweg. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 11,21 %. Zwischen den beiden Behandlungsarmen lag im Vergleich die relative Risikoreduktion bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren, maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 81,91 % (95 %- KI = [0,0704; 0,4645]).

Tabelle 4-90: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Allergic reactions to the skin (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101 N (%)	Placebo N (%)	AR101 N (%)	Placebo N (%)	AR101 N (%)	Placebo N (%)	AR101 N (%)	Placebo N (%)
Keine (0)	319 (85,8)	82 (66,1)	304 (81,7)	57 (46)	362 (97,3)	107 (86,3)	334 (89,8)	86 (69,4)
Mild (1)	46 (12,4)	27 (21,8)	48 (12,9)	25 (20,2)	8 (2,2)	10 (8,1)	31 (8,3)	25 (20,2)
Moderat (2)	6 (1,6)	14 (11,3)	18 (4,8)	38 (30,6)	2 (0,5)	6 (4,8)	6 (1,6)	10 (8,1)
Schwer (3)	1 (0,3)	1 (0,8)	2 (0,5)	4 (3,2)	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,3)	3 (2,4)
Summe	372 (100)	124 (100)	372 (100)	124 (100)	372 (100)	124 (100)	372 (100)	124 (100)

Quelle: (143)

Zusätzlich zur Erhebung der Systemorganklasse übergreifenden maximalen Symptomschwere, wurde die spezifische maximale Symptomschwere in den verschiedenen betroffenen Organklassen erhoben: respiratorische Symptome, Symptome des Gastrointestinaltrakts, kardiovaskuläre / neurologische Symptome sowie allergische Reaktionen der Haut. Die Tabelle 4-90 führt den maximalen Schweregrad bei allen Patienten (dosisunabhängig) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen, aus der Studie ARC003 in der ITT-Population auf. Bei den Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten 85,8 % bei allen getesteten Dosen Erdnussprotein keine respiratorischen Symptome, 12,4 % zeigten hierbei maximal milde Symptome, 1,6 % maximal moderate und nur 1 Proband (0,3 %) schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten ohne respiratorische Symptome bei 66,1 %. 21,8 % wiesen maximal milde, 11,3 % maximal moderate und 0,8 % schwere Symptome auf. Grundsätzlich war die maximale Symptomschwere nach Behandlung mit AR101 deutlich reduziert. Ein ähnliches Bild zeigte sich für die anderen erhobenen Organklassen. Hinsichtlich gastrointestinaler Beschwerden zeigten 81,70 % der Patienten aus dem AR101-Arm keine Symptome und 4,8 % moderate Symptome als maximalen Schweregrad. Im Vergleich dazu wiesen im Placebo-Arm hier 46 % keine Symptome und 30,6 % moderate Symptome auf. Bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden zeigten 97,30 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome in allen getesteten Dosen Erdnussprotein, 2,2 % milde, 0,5 % moderate sowie kein Patient schwere Symptome als maximale Symptomschwere. In der Placebo-Gruppe wiesen 86,3 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, 8,1 % maximal milde, 4,8 % maximal moderate und ein Patient schwere Symptome auf. Für die allergischen Symptome der Haut zeigte sich ebenfalls ein ähnliches Bild – die Behandlung mit AR101 reduzierte den maximalen Symptomschweregrad in allen erhobenen Organklassen.

Tabelle 4-91: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich respiratorischer Symptome (respiratory symptoms) aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		372	124			
	Ja	53 (14,25)	42 (33,87)	-0,1962 (-0,2762- -0,1163)	0,3244 (0,2023- 0,5201)	0,4206 (0,2964- 0,597)
	Nein	319 (85,75)	82 (66,13)			
	p*	<0,0001		0,8472		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-91 wird der Anteil der Patienten in der Studie ARC003 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad der respiratorischen Symptome bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich bei 85,75 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine respiratorischen Symptome in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 66,13 %. Dementsprechend zeigten 33,87 % der Patienten aus dieser Gruppe einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 57,94 % (95 %- KI = [0,2964; 0,597]).

Tabelle 4-92: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Symptomen des Gastrointestinaltrakts (gastrointestinal symptoms) aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		372	124			
	Ja	68 (18,28)	67 (54,03)	-0,575 (-0,448- -0,2671)	0,1903 (0,1225- 0,2956)	0,3383 (0,2584- 0,4429)
	Nein	304 (81,72)	57 (45,97)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)

***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-92 zeigt den Anteil der Patienten in der Studie ARC003, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad in Bezug auf Symptomen des Gastrointestinaltrakts bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen. Es zeigte sich, dass bei 81,72 % der Patienten in der AR101-Gruppe keine derartigen gastrointestinalen Beschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) auftraten. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 45,97 %, 54,03 % der Patienten zeigten einen milden oder höheren, maximalen Schweregrad über alle Dosen hinweg. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko bei dem Anteil der Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich rein gastrointestinaler Symptome in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um 66,17 % reduziert (95 %- KI = [0,2584; 0,4429]).

Tabelle 4-93: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulärer bzw. neurologischer Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		372	124			
	Ja	10 (2,69)	17 (13,71)	-0,1102 (-0,1563- -0,0641)	0,1739 (0,0773- 0,391)	0,1961 (0,0922- 0,4168)
	Nein	362 (97,31)	107 (86,29)			
	p*	<0,0001		0,1281		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-93 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit milden oder einem höheren maximalem Schweregrad in Bezug auf kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder niedriger) in der Exit-*DBPCFC* betrachtet. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 2,69 % der Patienten aus der AR101-Gruppe kardiovaskuläre bzw. neurologische Symptome zum milden oder einem höheren, maximalen Schweregrad, 97,31 % zeigten keine Beschwerden auf. In der Placebo-Gruppe wiesen 13,71 % der Patienten kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden auf, welche sich durch einen milden oder einem höheren, maximalen Schweregrad auszeichneten. Zwischen den beiden Behandlungsarmen lag im Vergleich die relative Risikoreduktion bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder maximal höheren Schweregrad in Bezug auf

kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 19,61 % (95 %- KI = [0,0922; 0,4168]).

Tabelle 4-94: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich allergischer Reaktionen der Haut aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		372	124			
	Ja	38 (10,22)	38 (30,65)	-0,2043 (-0,2775- -0,1311)	0,2575 (0,1549- 0,4281)	0,3333 (0,2232- 0,4978)
	Nein	334 (89,78)	86 (69,35)			
	p*	<0,0001		0,8988		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-94 stellt den Anteil der Patienten in der Studie ARC003 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich allergischer Reaktionen der Haut bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Aus der AR101-Gruppe wurden die Daten von 372/372 Patienten, aus der Placebo-Gruppe von 124/124 Patienten miteinbezogen. 89,78 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten in der Exit-*DBPCFC* keine allergischen Symptome der Haut, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 69,35 %. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bei Hautbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 66,67 % reduziert (95 %- KI = [0,2232; 0,4978]).

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-95: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen; Completer-Population (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Allergic reactions to the skin (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101 N (%)	Placebo N (%)	AR101 N (%)	Placebo N (%)	AR101 N (%)	Placebo N (%)	AR101 N (%)	Placebo N (%)
Keine (0)	243 (82,1)	74 (63,8)	228 (77)	49 (42,2)	286 (96,6)	99 (85,3)	258 (87,2)	78 (67,2)
Mild (1)	46 (15,5)	27 (23,3)	48 (16,2)	25 (21,6)	8 (2,7)	10 (8,6)	31 (10,5)	25 (21,6)
Moderat (2)	6 (2)	14 (12,1)	18 (6,1)	38 (32,8)	2 (0,7)	6 (5,2)	6 (2)	10 (8,6)
Schwer (3)	1 (0,3)	1 (0,9)	2 (0,0)	4 (3,4)	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,3)	3 (2,6)
Summe	296 (100)	116 (100)	296 (100)	116 (100)	296 (100)	116 (100)	296 (100)	116 (100)

Quelle: (143)

In der Tabelle 4-95 wird der maximale Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* (dosisunabhängig über alle Stufen) nach Systemorganklassen differenziert dargestellt (Completer-Population). Bei den Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten 82,1 % bei allen getesteten Dosen Erdnussprotein keine respiratorischen Symptome zu Studienende, 15,5 % zeigten hierbei maximal milde Symptome, 2 % moderate und nur 1 Proband (0,3 %) maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Anteil deutlich niedriger: 23,3 % wiesen maximal milde, 12,1 % maximal moderate und 0,9 % schwere Symptome auf. Grundsätzlich war demnach die maximale Symptomschwere nach Behandlung mit AR101 im Vergleich zum Placebo-Arm unabhängig von der exponierten Menge an Erdnussprotein reduziert. Ein ähnliches Bild zeigte sich für die anderen erhobenen Organklassen. In Bezug auf gastrointestinale Beschwerden zeigten 77 % der Patienten aus dem AR101-Arm keine Symptome, 16,2 % maximal milde, 6,1 % maximal moderate und 0,7 % maximal schwere Symptome. Im Vergleich dazu wiesen im Placebo-Arm hier 42,2 % keine Symptome, 21,6 % maximal milde, 32,8 % maximal moderate sowie 3,4 % schwere Symptome auf. Bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden zeigten 96,6 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome, 2,7 % wiesen maximal milde und 0,7 % moderate Symptome als maximale Symptomschwere. In der Placebo-Gruppe wiesen 85,3 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden auf, 8,6 % zeigten maximal milde, 5,2 % maximal moderate und ein Patient schwere Symptome auf. Für die allergischen Symptome der Haut zeigte sich ebenfalls ein ähnliches Bild – die Behandlung mit AR101 reduzierte den maximalen Symptomschweregrad in allen erhobenen Organklassen.

Tabelle 4-96: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich respiratorischer Symptome (respiratory symptoms) aufweisen (Studie ARC003); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		296	116			
	Ja	53 (17,91)	42 (36,21)	-0,1830 (-0,2734- -0,0926)	0,3843 (0,2375- 0,6218)	0,4945 (0,3508- 0,6971)
	Nein	243 (82,09)	74 (63,79)			
	p*	<0,0001		0,7483		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-96 wird der Anteil der Patienten aus der Completer-Population in der Studie ARC003 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad der respiratorischen Symptome bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich bei 82,09 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine respiratorischen Symptome in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 63,79 %. Dementsprechend zeigten 36,21 % der Patienten aus dieser Gruppe einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten aus dem AR101-Arm, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 50,55 % (95 %- KI = [0,3508; 0,6971]).

Tabelle 4-97: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Symptomen des Gastrointestinaltrakts (gastrointestinal symptoms) aufweisen (Studie ARC003); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		296	116			
	Ja	68 (22,97)	67 (57,76)	-0,3479 (-0,4486- -0,2471)	0,2181 (0,1381- 0,3446)	0,3977 (0,3066- 0,516)
	Nein	228 (77,03)	49 (42,24)			
	p*	<0,0001		0,9999		

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-97 zeigt den Anteil der Patienten aus der Completer-Population in der Studie ARC003, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad in Bezug auf Symptomen des Gastrointestinaltrakts bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen. Es zeigte sich, dass bei 77,03 % der Patienten in der AR101-Gruppe keine gastrointestinalen Beschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) auftraten. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 42,24 %, 57,76 % der Patienten zeigten einen milden oder höheren, maximalen Schweregrad über alle Dosen hinweg. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko bei dem Anteil der Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um 60,23 % reduziert (95 %- KI = [0,3066; 0,516]).

Tabelle 4-98: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulärer bzw. neurologischer Beschwerden aufweisen (Studie ARC003); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		296	116			
	Ja	10 (3,38)	17 (14,66)	-0,1128 (-0,1659- -0,0596)	0,2036 (0,0902- 0,4595)	0,2305 (0,1088- 0,4885)
	Nein	286 (96,62)	99 (85,34)			
	p*	<0,0001		0,1581		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-98 wird der Anteil der Patienten aus der Completer-Population in der Studie ARC003 mit milden oder einem höheren maximalem Schweregrad in Bezug auf kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder niedriger) in der Exit-*DBPCFC* betrachtet. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 3,38 % der Patienten aus der AR101-Gruppe kardiovaskuläre bzw. neurologische Symptome zum milden oder einem höheren, maximalen Schweregrad, d. h. 96,62 % zeigten keine Beschwerden auf.

In der Placebo-Gruppe wiesen 14,66 % der Patienten kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden auf, welche sich durch einen milden oder einem höheren, maximalen Schweregrad auszeichneten. Zwischen den beiden Behandlungsarmen lag im Vergleich die relative Risikoreduktion bei den Patienten im AR101-Arm, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder maximal höheren Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulärer bzw. neurologischer Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 76,95 % (95 %- KI = [0,1088; 0,4885]).

Tabelle 4-99: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich allergischer Reaktionen der Haut aufweisen (Studie ARC003); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		296	116			
	Ja	38 (12,84)	38 (32,76)	-0,1992 (-0,2825- -0,1159)	0,3023 (0,1804- 0,5065)	0,3919 (0,264- 0,5818)
	Nein	258 (87,16)	78 (67,24)			
	p*	<0,0001		0,8548		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-99 stellt den Anteil der Patienten aus der Completer-Population in der Studie ARC003 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich allergischer Reaktionen der Haut dosisunabhängig über alle Dosen hinweg in der Exit-*DBPCFC* zeigte. 87,16 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten in der Exit-*DBPCFC* keine allergischen Symptome der Haut, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 67,24 %. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bei Hautbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 60,81 % reduziert (95 %- KI = [0,264; 0,5818]).

Zusammenfassung der Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC, insgesamt und nach Systemorganklasse in der Studie ARC003

Zusammenfassend konnte in der Studie ARC003 eine durch die Einnahme von AR101 vermittelte bedeutsame Reduktion der Symptomschwere bei Kontakt mit Erdnussprotein demonstriert werden. In einer Simulation einer versehentlichen Exposition mit umgerechnet bis zu 3 - 4 Erdnüssen, bzw. kumulativ bereits bis 8 - 9 Erdnüssen, zeigte sich eine deutliche Reduktion der maximalen Symptomschwere – unabhängig von der spezifisch

eingenommenen Dosis an Erdnussprotein. Daher zeigt sich hier eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustands der Betroffenen: Unabhängig von der Menge an Erdnuss-Allergen bei einer versehentlichen Exposition senkt AR101 das Risiko schwerer Reaktionen bedeutsam und erhöht die Wahrscheinlichkeit, keine oder lediglich milde Symptome aufzuweisen.

37,63 % der Patienten in der AR101-Gruppe zeigten nach der Behandlung mit AR101 in der Studie ARC003 bei Einnahme von Erdnussprotein aus etwa 3 - 4 Erdnüssen (1000 mg Erdnussprotein) keine Symptome, in der Placebo-Gruppe waren dies nach Behandlung 2,42 % der Patienten. In der Completer-Population, d. h. bei Betrachtung nur derjenigen Probanden, die die Studie erfolgreich mit einer Exit-*DBPCFC* abschlossen, lag der Anteil Patienten ohne Symptome in dieser Simulation einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss bei 47,3 %. Bei diesen Probanden hätte demnach eine derartige versehentliche Exposition im Alltag mit bis zu 3 - 4 Erdnüssen vermutlich keine allergischen Symptome hervorgerufen. Etwa 70 % der Patienten in der Placebo-Gruppe zeigte moderate oder schwere Symptome in der Provokationstestung, in der AR101-Gruppe lag dieser Anteil bei etwa 30 %. Der Anteil der Patienten, die bei einer beliebigen Dosis (1000 mg oder weniger) einen schweren maximalen Schweregrad aufzeigten, lag in der AR101-Gruppe bei 5,11 % und in der Placebo-Gruppe bei 10,48 %. In der Completer-Population, d.h. bei Betrachtung nur derjenigen Probanden, die die Studie erfolgreich mit einer Exit-*DBPCFC* abschlossen, lag dieser Anteil Patienten in der AR101-Gruppe bei etwa 2 %.

Die Ergebnisse der maximalen Symptomschwere insgesamt werden durch die Analysen der jeweiligen individuellen Symptomorganklassen gestützt. Bei allen allergischen Reaktionen mit Einfluss auf den respiratorischen Trakt, den Gastrointestinaltrakt, mit kardiovaskulären bzw. neurologischen Symptomen sowie allergische Reaktionen der Haut, konnte die Symptomlast deutlich gesenkt und das Auftreten allergischer Reaktionen teilweise sogar komplett verhindert werden. In allen vier erhobenen Organklassen lag die Wahrscheinlichkeit, nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss komplett symptomfrei zu bleiben, nach Behandlung mit AR101 deutlich und signifikant höher als in der Vergleichsgruppe.

Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, insgesamt und nach Systemorganklasse in der Studie ARC003

Tabelle 4-100: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	258 (69,35)	15 (12,10)
Mild (1)	48 (12,90)	48 (38,71)
Moderat (2)	53 (14,25)	56 (45,16)
Schwer (3)	13 (3,49)	5 (4,03)
Summe	372 (100)	124 (100)
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-100 zeigt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 in Bezug auf den maximalen Schweregrad bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. Von 372/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 124/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden die Daten in der ITT-Population miteinbezogen. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). In der Exit-*DBPCFC* zeigten 69,35 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome, 12,90 % der Patienten maximal milde Symptome, 14,25 % der Patienten maximal moderate Symptome und 3,49 % der Patienten maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten 12,10 % der Patienten keine Symptome, 37,71 % der Patienten maximal milde Symptome, 45,16 % der Patienten maximal moderate Symptome und 4,03 % der Patienten maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-101: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		372	124			
	Ja	114 (30,65)	109 (87,9)	-0,5726 (-0,6737- -0,4715)	0,0608 (0,0339- 0,1089)	0,3486 (0,2952- 0,4117)
	Nein	258 (69,35)	15 (12,1)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-101 wird der Anteil der Patienten in der Studie ARC003 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* zeigten. Aus der AR101-Gruppe konnten Daten von 372/372 Patienten, aus der Placebo-Gruppe von 124/124 Patienten in der ITT-Population erhoben werden. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). Es zeigten sich bei 69,35 % der Patienten in der AR101-Gruppe keine Symptome bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 12,10 %, 87,90 % der Patienten zeigen einen milden oder höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein an. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 65,14 % (95 %- KI = [0,2952; 0,4117]).

Tabelle 4-102: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		372	124			
	Ja	66 (17,74)	61 (49,19)	-0,3145 (-0,4032- -0,2258)	0,2228 (0,1433- 0,3463)	0,3607 (0,2719- 0,4784)
	Nein	306 (82,26)	63 (50,81)			
	p*	<0,0001		0,9997		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-102 zeigt den Anteil der Patienten in der Studie ARC003, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. In der ITT-Population konnten die Daten von 372/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 124/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe verwendet werden. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). In der Exit-*DBPCFC* zeigte sich, dass bei 17,74 % der Patienten in der AR101-Gruppe moderate oder ein höherer, maximaler Symptomschweregrad bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger auftraten. 82,26 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten maximal milde Symptome. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger zeigte, bei 49,19 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko bei dem Anteil der Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um 63,93 % reduziert (95 %- KI = [0,2719; 0,4784]).

Tabelle 4-103: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		372	124			
	Ja	13 (3,49)	5 (4,03)	-0,0054 (-0,0434- 0,0326)	0,8618 (0,301- 24678)	0,8667 (0,3153- 2,3823)
	Nein	359 (96,51)	119 (95,97)			
	p*	0,7837		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test

**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-103 wird der Anteil der Patienten in der Studie ARC003 mit schwerem, maximalem Schweregrad bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC* betrachtet. Die Daten von 372/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 124/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe konnten in der ITT-Population verwendet werden. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 3,49 % der Patienten aus der AR101-Gruppe Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 4,03 %. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen konnte kein signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-104: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003); Completer-Population

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	258 (87,16)	15 (12,93)
Mild (1)	35 (11,82)	45 (38,79)
Moderat (2)	3 (1,01)	51 (43,97)
Schwer (3)	0 (0,00)	5 (4,31)
Summe	296 (100)	116 (100)
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-104 zeigt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 in Bezug auf den maximalen Schweregrad bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC,* wobei nur die Patienten betrachtet wurden, welche die Exit-*DBPCFC* abgeschlossen hatten (Completer-Population). Von 296/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 116/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe konnten die Daten in der Completer-Population erhoben werden. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 87,16 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome, 11,82 % der Patienten maximal milde Symptome, 1,01 % der Patienten maximal moderate Symptome und kein Patient aus dem AR101-Arm zeigte maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten 12,93 % der Patienten keine Symptome, 38,79 % der Patienten maximal milde Symptome, 43,97 % der Patienten maximal moderate Symptome und 4,31 % der Patienten maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-105: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003), Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		296	116			
	Ja	38 (12,84)	101 (87,07)	-0,7423 (-0,8438- -0,6408)	0,0219 (0,0115- 0,0415)	0,1474 (0,1087- 0,2000)
	Nein	258 (87,16)	15 (12,93)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-105 wird der Anteil der Patienten aus der Completer-Population in der Studie ARC003 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Aus der AR101-Gruppe konnten Daten von 296/372 Patienten, aus der Placebo-Gruppe von 116/124 Patienten in der Completer-Population erhoben werden. Es zeigten sich bei 12,84 % der Patienten in der AR101-Gruppe milde Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. 87,16 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten demnach keine Symptome. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher mindestens einen milden Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein aufwies, bei 87,07 %. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 85,26 % (95 %- KI = [0,1087; 0,2000]).

Tabelle 4-106: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		296	116			
	Ja	3 (1,01)	56 (48,28)	-0,4726 (-0,5478- -0,3974)	0,011 (0,0033- 0,0362)	0,021 (0,0067- 0,0657)
	Nein	293 (98,99)	60 (51,72)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-106 zeigt den Anteil der Patienten in der Studie ARC003, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies, wobei nur die Completer-Population betrachtet wurde. In der Exit-*DBPCFC* zeigte sich, dass bei 98,99 % der Patienten in der AR101-Gruppe maximal milde Symptome bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger auftraten. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 51,72 %, 48,28 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten einen moderaten oder einen höheren, maximalen Schweregrad. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko bei dem Anteil der Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg des Erdnussproteins oder weniger einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um 97,90 % reduziert (95 %- KI = [0,0067; 0,0657]).

Tabelle 4-107: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		296	116			
	Ja	0 (0)	5 (4,31)	0,0431 (0,0196-0,0666)	-	0,9569 (0,9206-0,9946)
	Nein	296 (100)	111 (95,69)			
	p*	0,0017		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-107 wird der Anteil der Patienten aus der Completer-Population in der Studie ARC003 mit schwerem, maximalem Schweregrad bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC* betrachtet. Die Daten von 296/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 116/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe konnten in der Completer-Population verwendet werden. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei keinem der Patienten aus der AR101-Gruppe Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger. In der Placebo-Gruppe war dieser Anteil bei 4,31 %. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 4,31 % (95 %-KI = [0,9206; 0,9946]).

Tabelle 4-108: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-DBPCFC (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Allergic reactions to the skin (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101 N (%)	Placebo N (%)	AR101 N (%)	Placebo N (%)	AR101 N (%)	Placebo N (%)	AR101 N (%)	Placebo N (%)
Keine (0)	361 (97)	88 (71)	358 (96,2)	65 (52,4)	371 (99,7)	109 (87,9)	366 (98,4)	95 (76,6)
Mild (1)	11 (3)	24 (19,4)	14 (3,8)	26 (21)	1 (0,3)	11 (8,9)	6 (1,6)	22 (17,7)
Moderat (2)	0 (0)	11 (8,9)	0 (0)	30 (24,2)	0 (0)	4 (3,2)	0 (0)	6 (4,8)
Schwer (3)	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	3 (2,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)
Summe	372 (100)	124 (100)	372 (100)	124 (100)	372 (100)	124 (100)	372 (100)	124 (100)
Quelle: (143)								

Zusätzlich zur Erhebung der Systemorganklasse übergreifenden maximalen Symptomschwere, wurde die spezifische maximale Symptomschwere in den verschiedenen betroffenen Organklassen erhoben: respiratorische Symptome, Symptome des Gastrointestinaltrakts, kardiovaskuläre / neurologische Symptome sowie allergische Reaktionen der Haut.

Die Tabelle 4-108 zeigt den maximalen Schweregrad nach Einnahme von bis zu 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen. Die Daten von 372/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 124/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe konnten in der ITT-Population der Studie ARC003 verwendet werden. 97 % der Patienten aus dem AR101-Arm zeigten keine respiratorischen Symptome bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein auf, 3 % zeigten hierbei maximal milde Symptome. Moderate sowie schwere Symptome konnten in dieser Gruppe bei keinem Patienten beobachtet werden. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten ohne respiratorische Symptome bei 71 %. 19,4 % wiesen maximal milde, 8,9 % maximal moderate und ein Patient schwere Symptome in Bezug auf diese Systemorganklasse auf. Hinsichtlich gastrointestinaler Beschwerden zeigten 96,2 % der Patienten aus dem AR101-Arm keine Symptome, 3,8 % maximal milde Symptome und kein Patient moderate oder schwere Symptome. Im Placebo-Arm wiesen 52,4 % keine gastrointestinalen Symptome, 21 % maximal milde, 24,2 % maximal moderate und 2,4 % schwere Symptome auf. Für die weiteren Systemorganklassen zeigte sich ebenfalls ein ähnliches Bild – die Behandlung mit AR101 reduzierte den maximalen Symptomschweregrad in allen erhobenen Organklassen. Dies gilt sowohl für die Erhebung bis zu maximal 1000 mg Erdnussprotein als auch in der bedeutsamen unterstützenden Analyse bis maximal 100 mg Erdnussprotein.

Tabelle 4-109: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich respiratorischer Symptome (respiratory symptoms) aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		372	124			
	Ja	11 (2,96)	36 (29,03)	-0,2608 (-0,3203- -0,2012)	0,0745 (0,0365- 0,1522)	0,1019 (0,0535- 0,1939)
	Nein	361 (97,04)	88 (70,97)			
	p*	<0,0001		0,9988		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-109 wird der Anteil der Patienten in der Studie ARC003 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich rein respiratorischer Symptome bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich bei 97,04 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine respiratorischen Symptome bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 70,97 %. 29,03 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich respiratorischer Beschwerden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 89,81 % (95 %- KI = [0,0535; 0,1939]) reduziert.

Tabelle 4-110: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Symptomen des Gastrointestinaltrakts (gastrointestinal symptoms) aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		372	124			
	Ja	14 (3,76)	59 (47,58)	-0,4382 (-0,5102- -0,3662)	0,0431 (0,0227- 0,0817)	0,0791 (0,0458- 0,1366)
	Nein	358 (96,24)	65 (52,42)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-110 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003, bei welchem milde Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in Bezug auf Symptomen des Gastrointestinaltrakts in der Exit-*DBPCFC* beobachtet wurde. In der ITT-Population wurden die Daten von 372/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 124/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe verwendet. In der Exit-*DBPCFC* zeigte sich, dass bei 96,24 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine gastrointestinalen Symptome bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein auftraten. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 52,42 %, 47,58 % der Patienten zeigten einen milden oder höheren, maximalen Schweregrad bei gastrointestinalen Symptome Beschwerden bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein an. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei dem Anteil der Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich Magen-Darm-Beschwerden in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant bei 92,09 % (95 %- KI = [0,0458; 0,1366]).

Tabelle 4-111: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulärer bzw. neurologischer Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		372	124			
	Ja	1 (0,27)	15 (12,1)	-0,1183 (-0,1542- -0,0824)	0,0196 (0,0026- 0,15)	0,0222 (0,003- 0,1665)
	Nein	371 (99,73)	109 (87,9)			
	p*	<0,0001		0,1637		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-111 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit milden oder einem höheren maximalem Schweregrad in Bezug auf kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* betrachtet. Die Daten von 372/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 124/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden in der ITT-Population verwendet. In der Exit-*DBPCFC* zeigte sich bei einem Patienten aus der AR101-Gruppe kardiovaskuläre bzw. neurologische Symptome mit einem milden oder höheren, maximalen Schweregrad, die anderen Patienten dieser

Gruppe blieben frei von kardiovaskulären bzw. neurologischen Symptomen In der Placebo-Gruppe wiesen 12,10 % der Patienten kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden mit einem milden oder höheren, maximalen Schweregrad auf. Zwischen den beiden Behandlungsarmen lag im Vergleich die relative Risikoreduktion bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder maximal höheren Schweregrad in Bezug auf kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 97,78 % (95 %- KI = [0,0003; 0,1665]).

Tabelle 4-112: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich allergischer Reaktionen der Haut aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		372	124			
	Ja	6 (1,61)	29 (23,39)	-0,2177 (-0,2698- -0,1657)	0,0537 (0,0217- 0,1331)	0,069 (0,0293- 0,1622)
	Nein	366 (98,39)	95 (76,61)			
	p*	<0,0001		0,9756		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-112 stellt den Anteil der Patienten in der Studie ARC003 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein hinsichtlich allergischer Reaktionen der Haut in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Aus der AR101-Gruppe konnten Daten von 372/372 Patienten, aus der Placebo-Gruppe von 124/124 Patienten erhoben werden. Es zeigten sich bei 98,39 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine allergischen Reaktionen der Haut bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 76,61 %. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bei Hautbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 93,10 % reduziert (95 %- KI = [0,0293; 0,1622]).

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-113: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003); Completer-Population

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Allergic reactions to the skin (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101 N (%)	Placebo N (%)	AR101 N (%)	Placebo N (%)	AR101 N (%)	Placebo N (%)	AR101 N (%)	Placebo N (%)
Keine (0)	285 (96,3)	80 (69)	282 (95,3)	57 (49,1)	295 (99,7)	101 (87,1)	290 (98)	87 (75)
Mild (1)	11 (3,7)	24 (20,7)	14 (4,7)	26 (22,4)	1 (0,3)	11 (9,5)	6 (2)	22 (19)
Moderat (2)	0 (0)	11 (9,5)	0 (0)	30 (25,9)	0 (0)	4 (3,4)	0 (0)	6 (5,2)
Schwer (3)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	3 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)
Summe	296 (100)	116 (100)	296 (100)	116 (100)	296 (100)	116 (100)	296 (100)	116 (100)

Quelle: (143)

Die zeigt den maximalen Schweregrad nach Einnahme von 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen. Hierbei wurden nur die Patienten betrachtet, welche die Studie ARC003 vollständig durchliefen (=Completer-Population). Die Daten von 296/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 116/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe konnten in der Completer-Population verwendet werden.

96,3 % der Patienten aus dem AR101-Arm wiesen keine respiratorischen Symptome bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein auf, 3,7 % zeigten maximal milde Symptome. Moderate sowie schwere Symptome konnten in dieser Gruppe bei keinem Patienten beobachtet werden. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten ohne respiratorische Symptome bei 69 %. 20,7 % wiesen maximal milde, 9,5 % maximal moderate und ein Patient schwere Symptome in Bezug auf diese Systemorganklasse auf. Hinsichtlich gastrointestinaler Beschwerden zeigten 95,3 % der Patienten aus dem AR101-Arm keine Symptome, 34,7 % maximal milde Symptome auf. Im Placebo-Arm wiesen 49,1% keine gastrointestinalen Symptome, 22,4 % maximal milde, 25,9 % maximal moderate und 2,6 % schwere Symptome auf. Für die weiteren Systemorganklassen zeigte sich ebenfalls ein ähnliches Bild auf. Somit wurde durch die Behandlung mit AR101 der maximale Symptomschweregrad in allen erhobenen Organklassen reduziert. Dies gilt sowohl für die Erhebung bis zu maximal 1000 mg Erdnussprotein als auch in der ebenfalls bedeutsamen Operationalisierung bis maximal 100 mg Erdnussprotein.

Tabelle 4-114: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich respiratorischer Symptome (respiratory symptoms) aufweisen (Studie ARC003), Completer Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		296	116			
	Ja	11 (3,72)	36 (31,03)	-0,2732 (-0,3414- -0,2049)	0,0858 (0,0418- 0,1761)	0,1197 (0,0631- 0,2271)
	Nein	285 (96,28)	80 (68,97)			
	p*	<0,0001		0,9992		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-114 wird der Anteil der Patienten aus der Completer-Population in der Studie ARC003 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich rein respiratorischer Symptome bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Die Daten von 296/372 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie von 116/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe konnten in der ITT-Population erhoben werden. Es zeigten sich bei 96,28 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine respiratorischen Symptome bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 68,97 %, 31,03 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten daher einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich respiratorischer Beschwerden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 88,03 % (95 %- KI = [0,0631; 0,2271]) reduziert.

Tabelle 4-115: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Symptomen des Gastrointestinaltrakts (gastrointestinal symptoms) aufweisen (Studie ARC003), Completer Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		296	116			
	Ja	14 (4,73)	59 (50,86)	-0,4613 (-0,5433- -0,3793)	0,048 (0,0251- 0,0917)	0,093 (0,0541- 0,1598)
	Nein	282 (95,27)	57 (49,14)			
	p*	<0,0001		1		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-115 zeigt den Anteil der Patienten aus der Completer-Population in der Studie ARC003, bei welchem milde Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in Bezug auf Symptomen des Gastrointestinaltrakts in der Exit-*DBPCFC* nachgewiesen wurde. In der Completer-Population wurden die Daten von 296/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 116/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe verwendet. In der Exit-*DBPCFC* zeigte sich, dass bei 95,27 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine gastrointestinalen Symptome bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein auftraten. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 49,14 %, 50,86 % der Patienten zeigten einen milden oder höheren, maximalen Schweregrad bei gastrointestinalen Symptome Beschwerden bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein an. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei dem Anteil der Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich Magen-Darm-Beschwerden in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant bei 90,70 % (95 %- KI = [0,0541; 0,1598]).

Tabelle 4-116: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulärer bzw. neurologischer Beschwerden aufweisen (Studie ARC003), Completer Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		296	116			
	Ja	1 (0,34)	15 (12,93)	-0,1259 (-0,1674- -0,0845)	0,0228 (0,003- 0,175)	0,0261 (0,0035- 0,1955)
	Nein	295 (99,66)	101 (87,07)			

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
	p*	<0,0001		0,2369		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-116 wird der Anteil der Patienten aus der Completer-Population in der Studie ARC003 mit milden oder einem höheren maximalem Schweregrad in Bezug auf kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* betrachtet. Die Daten von 396/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 116/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden in der Completer-Population verwendet. In der Exit-*DBPCFC* zeigte sich bei einem Patienten aus der AR101-Gruppe kardiovaskuläre bzw. neurologische Symptome mit einem milden oder höheren, maximalen Schweregrad, bei den anderen Patienten dieser Gruppe wurden keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Symptomen nachgewiesen. In der Placebo-Gruppe wiesen 12,93 % der Patienten kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden mit einem milden oder höheren, maximalen Schweregrad auf. Zwischen den beiden Behandlungsarmen lag im Vergleich die relative Risikoreduktion bei den Patienten im AR101-Arm, welche bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder maximal höheren Schweregrad in Bezug auf kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 97,39 % (95 %- KI = [0,0035; 0,1955]).

Tabelle 4-117: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich allergischer Reaktionen der Haut aufweisen (Studie ARC003), Completer Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		296	116			
	Ja	6 (2,03)	29 (25)	-0,2297 (-0,2896- -0,1699)	0,0621 (0,025- 0,1544)	0,0811 (0,0346- 0,1902)
	Nein	290 (97,97)	87 (75)			
	p*	<0,0001		0,9856		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-117 stellt den Anteil der Patienten aus der Completer-Population in der Studie ARC003 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein hinsichtlich allergischer Reaktionen der Haut in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Aus dem AR101-Arm konnten Daten von 296/372 Patienten, aus dem Placebo-Arm von 116/124 Patienten erhoben werden. Es zeigten sich bei 97,97 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine allergischen Reaktionen der Haut bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 75 %. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bei Hautbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 91,89 % reduziert (95 %- KI = [0,0346; 0,1902]).

Veränderung der maximalen Symptomschwere bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC003

Tabelle 4-118: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC003

	AR101			Placebo		
	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)
Keine (0)	0 (0)	284 (95,9)	284 (76,3)	0 (0)	29 (33)	29 (23,4)
Mild (1)	109 (29,3)	11 (3,7)	11 (3)	35 (28,2)	34 (38,6)	44 (35,5)
Moderat (2)	216 (58,1)	1 (0,3)	1 (0,3)	80 (64,5)	22 (25)	38 (30,6)
Schwer (3)	47 (12,6)	0 (0)	0 (0)	9 (7,3)	3 (3,4)	5 (4)
Fehlend	0 (0)	0 (0)	76 (20,4)	0 (0)	0 (0)	8 (6,5)
Alle	372 (100)	296 (100)	372 (100)	124 (100)	88 (100)	124 (100)

Exit WR: Exit with replacement. Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-118 wird der maximale Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC003 dargestellt. Demzufolge stellt die Erhebung eine dosisabhängige Reduktion der Symptomschwere dar: Dieselbe individuelle nicht mehr tolerierte Dosis Erdnussprotein zu Studienbeginn wurde zu Studienende nochmals getestet.

In Tabelle 4-118 sind die Ergebnisse der Completer und der ITT-Population dargestellt. In der Screening-*DBPCFC* entwickelten 29,3 % der Patienten aus dem AR101-Arm milde Symptome, 58,1 % moderate sowie 12,6 % schwere Symptome bei ihrer individuell als nicht mehr toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. Diese Verteilung der Symptomschwere zu Studienbeginn war vergleichbar zur Placebo-Gruppe. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 95,9 % der mit AR101 behandelten Patienten aus der Completer-Population bei derselben Dosis keine Symptome mehr, 3,7 % zeigten milde und ein Patient moderate Symptome. Das bedeutet, dass fast alle Probanden aus der AR101-

Gruppe bei der Dosis Erdnussprotein, die zu Studienbeginn noch als nicht toleriert erachtet wurde, zu Studienende keine Symptome mehr aufgetreten sind. In der Placebo-Gruppe wurden in der Exit-*DBPCFC* in der Completer-Population 33 % der Patienten ohne Symptome, 38,6 % mit milden, 25 % mit moderaten sowie 3,4 % mit schweren Symptomen beobachtet.

Tabelle 4-119: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit in der Studie ARC003

Schwere bei der ersten nicht tolerierten Dosis	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	Difference	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Screening	372	1,8333 (0,6266)	1	3	124	1,7903 (0,5598)	1	3	0,043	-0,0814-0,1674	0,4973	-
Exit	296	0,0439 (0,2212)	0	2	116	1,1638 (0,8541)	0	3	-1,1199	-1,2253--1,0144	<0,0001	-
Unterschied Exit-Screening	296	-1,7568 (0,6651)	-3	0	116	-0,6379 (0,9269)	-2	1	-1,1188	-1,2799--0,9578	<0,0001	-1,5 (-1,738--1,262)

Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-119 zeigt den Vergleich des maximalen Schweregrades bei der ersten nicht tolerierten Dosis zu Studienbeginn mit derselben Dosis Erdnussprotein zu Studienende in der Studie ARC003 an. In der Screening-*DBPCFC* wiesen die Patienten aus der AR101-Gruppe einen Schweregrad von 1,8333 im Mittel auf, d. h. sie zeigten im Mittel moderate Symptome bei ihrer nicht mehr als toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* verringerte sich der Mittelwert auf 0,0439. Die Patienten entwickelten demnach im Mittel bei derselben Dosis keine Symptome mehr. In der Placebo-Gruppe verbesserte sich die maximale Symptomschwere hingegen kaum. In der Screening-*DBPCFC* lag der Mittelwert bei 1,7903, in der Exit-*DBPCFC* wurde ein Mittelwert von 1,1638 festgestellt. Dieser Unterschied in den beiden Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Zusammenfassung des Endpunkts Reduktion der Symptomschwere in der Studie ARC003

Erdnussallergiker leiden unter potenziell schweren allergischen Reaktionen, die nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss auftreten. Trotz strikter Vermeidung von Erdnuss im Alltag treten diese Reaktionen weiter auf. Hier ist die Symptomschwere allerdings nicht vorhersagbar und kann von milden bis hin zu lebensbedrohlichen Symptomen variieren. Da die minimale symptomauslösende Dosis an Allergenen individuell bei Erdnussallergikern aufgrund der Natur der Erkrankung und u.a. aufgrund von Kofaktoren hohen Schwankungen unterliegen kann, ist es entscheidend, die Symptomschwere sowohl dosisabhängig als auch dosisunabhängig bedeutsam zu reduzieren. Daher ist die Reduktion der Symptomschwere ein zentrales Therapieziel, um die Betroffenen nicht nur vor lebensbedrohlichen und schweren allergischen Reaktionen zu schützen, sondern auch um ihnen die Angst davor zu nehmen.

Diese Reduktion der Symptomschwere konnte in der Studie ARC003 umfassend in diversen Operationalisierungen demonstriert werden. Sowohl in der Betrachtung der dosisunabhängigen Symptomschwere bei einer Simulation einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss sowie bei wiederholter Testung der individuell zu Studienbeginn als nicht mehr toleriert erachteten Dosis konnte durch Behandlung mit AR101 ein signifikanter und bedeutsamer Behandlungseffekt im Vergleich zur Kontrollgruppe erreicht werden. Die Ergebnisse der maximalen Symptomschwere insgesamt werden durch die Analysen der jeweiligen individuellen Symptomorganklassen gestützt. Bei allen allergischen Reaktionen mit Einfluss auf den respiratorischen Trakt, den Gastrointestinaltrakt, mit kardiovaskulären bzw. neurologischen Symptomen sowie allergische Reaktionen der Haut, konnte die Symptomlast deutlich gesenkt und teilweise allergische Reaktionen sogar komplett verhindert werden. In allen vier erhobenen Organklassen lag die Wahrscheinlichkeit, nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss komplett symptomfrei zu bleiben, nach Behandlung mit AR101 deutlich und signifikant höher als in der Vergleichsgruppe.

Im dosisunabhängigen Vergleich der maximalen Symptomschwere nach versehentlicher Exposition mit Erdnussprotein zeigten 37,63 % der Patienten in der AR101-Gruppe nach der Behandlung mit AR101 bei Einnahme von Erdnussprotein entsprechend einer Dosis von bis zu etwa 3 - 4 Erdnüssen (1000 mg Erdnussprotein) keine Symptome, in der Placebo-Gruppe waren dies nach Behandlung 2,42 % der Patienten. Bei diesen Probanden hätte demnach eine derartige versehentliche Exposition im Alltag mit bis zu 3 - 4 Erdnüssen vermutlich keine allergischen Symptome mehr hervorgerufen. Etwa 70 % der Patienten in der Placebo-Gruppe zeigten hier moderate oder schwere Symptome in der Provokationstestung, in der AR101-Gruppe lag dieser Anteil bei etwa 30 %. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei Betrachtung aller Dosen bis 100 mg. Das ist von besonderer Bedeutung, da die meisten versehentlichen Expositionen mit Erdnuss bei deutlich weniger als 100 mg auftreten. Hier zeigten nach der Behandlung mit AR101 69,35 % der Patienten in der AR101-Gruppe der ITT Population bis zu einer Dosis von 100 mg Erdnussprotein keine Symptome. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil bei 12 %.

Die bedeutsame Reduktion der Symptomschwere nach Exposition mit Erdnuss wird auch durch den dosisabhängigen Vergleich der Studienarme deutlich: Fast alle Probanden aus der AR101 Gruppe (95 %) zeigten bei der Dosis Erdnussprotein, die zu Studienbeginn noch als nicht toleriert erachtet wurde, zu Studienende keine Symptome mehr. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil bei etwa einem Drittel.

Diese Ergebnisse werden durch die Daten der einzelnen Symptomorganklassen gestützt: In der AR101-Gruppe war der maximale Symptomschweregrad bei allen Patienten in jeder Organklasse im Vergleich zur Placebo-Gruppe bedeutsam reduziert. Diese zeigte sich ebenfalls sowohl für die gesamte Provokationstestung als auch unter Betrachtung aller Dosen bis 100 mg. Kein Proband tolerierte zu Beginn der Studie 100 mg Erdnussprotein, die meisten zeigten bereits deutlich vor dieser Dosis nicht mehr tolerierte, d. h. vor allem moderate oder schwere Symptome. Nach der Behandlung mit AR101 zeigten 69,35 % der Patienten in der AR101-Gruppe der ITT Population bis zu einer Dosis von 100 mg Erdnussprotein keine Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten 12,1 % der Patienten keine Symptome, der Großteil der Patienten aus dieser Gruppe (45,2 %) zeigte moderate Symptome. Im Vergleich dazu lag dieser Anteil bei mit AR101 behandelten Probanden bei 14,25 %.

Zusammenfassend konnte in der Studie ARC003 eine durch die Einnahme von AR101 vermittelte patientenrelevante deutliche Reduktion der Symptomschwere gegen Erdnussprotein demonstriert werden. Dies zeigte sich sowohl bei Betrachtung aller Dosen Erdnussprotein bis 1000 mg in der Provokationstestung als auch bei einem Schwellenwert von 100 mg.

Reduktion der Symptomschwere in der Studie ARC004

Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen, insgesamt und nach Systemorganklasse in der Studie ARC004

Tabelle 4-120: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (Studie ARC004)

Maximale Symptomschwere (Schweregrad)	Kohorte 1 28 Wochen N = 112	Kohorte 3A 56 Wochen N = 31
Anzahl Probanden, die mind. 1 Dosis Erdnussprotein erhalten haben	103	26
Fehlend	9	5
Maximaler Schweregrad		
Jegliche Symptome (1-5)	52 (50,5%)	8 (30,8%)
Keine (0)	51 (49,5%)	18 (69,2%)
Mild (1)	30 (29,1%)	7 (26,9%)
Moderat (2)	20 (19,4%)	1 (3,8%)
Schwer (3)	2 (1,9%)	0 (0%)

Maximale Symptomschwere (Schweregrad)	Kohorte 1 28 Wochen N = 112	Kohorte 3A 56 Wochen N = 31
Lebensbedrohlich (4)	0 (0%)	0 (0%)
Tod (5)	0 (0%)	0 (0%)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-120 zeigt den maximalen Schweregrad bei allen getesteten Dosen in der Studie ARC004, wobei die höchste getestete Dosis 2000 mg Erdnussprotein (kumulativ 4043 mg) betrug. Bei 50,5 %der Patienten aus der Kohorte 1 sowie 30,8 % der Patienten aus Kohorte 3A wurden dosisabhängige Symptome beobachtet. In der Kohorte 1 zeigten sich demnach bei 49,5 % der Patienten keine Symptome, bei 29,1 % maximal milde, bei 19,4 % maximal moderate sowie bei 1,9 % schwere Symptome. In der Kohorte 3A zeigten sich bei 69,2 % der Patienten keine Symptome. Bei 26,9 % wurden maximal milde sowie bei 3,8 % maximal moderate Symptome festgestellt.

Tabelle 4-121: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC004)

Maximale Symptomschwere (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Allergic reactions to the skin (Allergische Reaktionen der Haut)	
	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)
Keine (0)	93 (90,3)	25 (96,2)	90 (87,4)	22 (84,6)	100 (97,1)	26 (100)	93 (90,3)	26 (100)
Mild (1)	7 (6,8)	1 (3,8)	10 (9,7)	4 (15,4)	3 (2,9)	0 (0)	6 (5,8)	0 (0)
Moderat (2)	3 (2,9)	0 (0)	3 (2,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,9)	0 (0)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,9)	0 (0)
Summe	103 (100)	26 (100)	103 (100)	26 (100)	103 (100)	26 (100)	103 (100)	26 (100)
Fehlend	9	5	9	5	9	5	9	5
Quelle: (144)								

Zusätzlich zur Erhebung der Systemorganklasse übergreifenden maximalen Symptomschwere, wurde die spezifische maximale Symptomschwere in den verschiedenen betroffenen Organklassen erhoben: respiratorische Symptome, Symptome des Gastrointestinaltrakts, kardiovaskuläre / neurologische Symptome sowie allergische Reaktionen der Haut.

Die Tabelle 4-121 zeigt den maximalen Schweregrad bei allen Patienten dosisunabhängig über alle Stufen, aufgeteilt nach Systemorganklassen, aus der Studie ARC004. In dieser konnten die Daten von 103/112 Patienten aus der Kohorte 1 und von 26/31 Patienten aus der Kohorte 3A verwendet werden. Bei den Patienten aus der Kohorte 1 zeigten 90,3 % bei allen getesteten Dosen Erdnussprotein keine respiratorischen Symptome, 6,8 % zeigten hierbei maximal milde Symptome und 2,9 % moderate Symptome. In der Kohorte 3A lag der Anteil der Patienten ohne respiratorische Symptome bei 96,2 %. 3,8 % wiesen maximal milde Symptome auf. Ein ähnliches Bild zeigte sich für die anderen erhobenen Organklassen. Hinsichtlich gastrointestinaler Beschwerden zeigten 87,4 % der Patienten aus der Kohorte 1 keine Symptome, 9,7 % maximal milde und 2,9 % moderate Symptome als maximalen Schweregrad. Im Vergleich dazu wiesen in der Kohorte 3A 84,6 % keine Symptome und 15,4 % maximal milde Symptome auf. Bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden zeigten 97,1 % der Patienten aus der Kohorte 1 keine Symptome in allen getesteten Dosen Erdnussprotein sowie 2,9 % milde Symptome als maximale Symptomschwere. In der Kohorte 3A zeigte kein Patient Symptome in dieser Systemorganklasse auf.

Reduktion der Symptomschwere in der Studie ARC010

Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*, insgesamt und nach Systemorganklasse in der Studie ARC010

Tabelle 4-122: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	47 (35,61)	0 (0)
Mild (1)	55 (41,67)	16 (37,2)
Moderat (2)	24 (18,18)	20 (46,51)
Schwer (3)	6 (4,55))	7 (16,28)
Summe	132 (100)	43 (100)
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-122 zeigt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC010 in Bezug auf die maximale Symptomschwere in der gesamten Exit-*DBPCFC* über alle Dosen hinweg, d. h. unabhängig von der zugrunde liegenden auslösenden Menge an Erdnussprotein. Die Ergebnisse von 132/132 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 43/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden in die ITT-Population miteinbezogen. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF).

Zu Beginn der Studie ARC010 zeigten alle Probanden dosislimitierende, d. h. vor allem moderate und schwere Symptome. Zu Studienende von ARC010 in der Exit-*DBPCFC* zeigten 35,61 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome, 41,67 % der Patienten maximal milde Symptome, 18,18 % der Patienten maximal moderate Symptome und 4,55 % der Patienten schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe wiesen alle Patienten aus der Placebo-Gruppe Symptome in der Exit-*DBPCFC* auf, 37,20 % der Patienten maximal milde Symptome, 46,51 % der Patienten maximal moderate Symptome und 16,28 % der Patienten schwere Symptome.

Tabelle 4-123: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		132	43			
	Ja	85 (64,39)	43 (100)	-0,3561 (-0,5086- -0,2035)	-	0,6439 (0,5672- 0,731)
	Nein	47 (35,61)	0 (0)			
	p*	<0,0001		0,9993		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-123 wird der Anteil der Patienten in der Studie ARC010 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Aus der AR101-Gruppe wurden die Daten von 132/132 Patienten, aus der Placebo-Gruppe von 43/43 Patienten in der ITT-Population miteinbezogen. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). 64,39 % der Patienten der AR101-Gruppe zeigten keine Symptome in allen getesteten Dosen einschließlich der letzten Dosis von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. Die übrigen 35,61 % der Patienten wiesen als maximalen Schweregrad mild oder höher auf. In der Placebo-Gruppe wurde bei allen Patienten ein milder oder ein maximal höherer Schweregrad nachgewiesen. Das relative Risiko für einen milden oder höheren maximalen Schweregrad nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss war im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um 35,61 % reduziert (95 %- KI = [0,5672; 0,731]).

Tabelle 4-124: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		132	43			
	Ja	30 (22,73)	27 (62,79)	-0,4006 (-0,5619- -0,2394)	0,1743 (0,0831- 0,3654)	0,362 (0,2451- 0,5345)
	Nein	102 (77,27)	16 (37,21)			
	p*	<0,0001		0,9984		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall						

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
*Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-124 zeigt den Anteil der Patienten in der Studie ARC010, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Die Daten von 132/132 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 43/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden in der ITT-Population miteinbezogen. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). In der Exit-*DBPCFC* zeigte sich, dass bei 77,27 % der Patienten im AR101-Arm keine moderaten Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) auftraten. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 37,21 %. 62,79 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten einen moderaten oder einen höheren, maximalen Schweregrad über alle Dosen hinweg an. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko bei dem Anteil der Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um 63,80 % reduziert (95 %- KI = [0,2541; 0,5345]).

Tabelle 4-125: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		132	43			
	Ja	6 (4,55)	7 (16,28)	-0,1173 (-0,2076- -0,0271)	0,2449 (0,0774- 0,7747)	0,2792 (0,0992- 0,7858)
	Nein	126 (95,45)	36 (83,72)			
	p*	0,0179		0,3012		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-125 wird der Anteil der Patienten in der Studie ARC010 mit schwerem, maximalem Schweregrad bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder niedriger) in der Exit-*DBPCFC* betrachtet. Die Daten von 132/132 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 43/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden in die ITT-Population miteinbezogen. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC*

zugewiesen (LOCF). In der Exit-*DBPCFC* wiesen 4,55 % der Patienten aus der AR101-Gruppe schwere Symptome als maximalen Schweregrad über alle Dosierungen der Exit-*DBPCFC* auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 16,28 %. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* „schwer" als maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 72,08 % (95 %- KI = [0,0992; 0,7858]).

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-126: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010); Completer-Population

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	46 (43,4)	0 (0)
Mild (1)	43 (40,6)	14 (35)
Moderat (2)	16 (15,1)	19 (47,5)
Schwer (3)	1 (0,9)	7 (17,5)
Summe	106 (100)	40 (100)
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-126 zeigt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC010 hinsichtlich der maximalen Symptomschwere in der gesamten Exit-*DBPCFC* über alle Dosen hinweg. Hierbei wurden nur die Patienten betrachtet, welche die Studie ARC010 vollständig durchliefen (= Completer-Population). Die Ergebnisse von 106/132 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie von 40/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden in dieser Population miteinbezogen.

Zu Beginn der Studie ARC010 zeigten alle Probanden dosislimitierende, d. h. vor allem moderate und schwere Symptome. In der Exit-*DBPCFC* zu Studienende von ARC010 zeigten 43,4 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome, 40,6 % der Patienten maximal milde Symptome, 15,1 % der Patienten maximal moderate Symptome und ein Patient schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe wiesen alle Patienten aus der Placebo-Gruppe Symptome in der Exit-*DBPCFC* auf. Hiervon zeigten 35 % der Patienten maximal milde Symptome, 47,5 % der Patienten maximal moderate Symptome und 17,5 % der Patienten schwere Symptome.

Tabelle 4-127: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010; Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		106	40			
	Ja	60 (56,6)	40 (100)	-0,434 (-0,6029- -0,265)	-	0,566 (0,4791- 0,6687)
	Nein	46 (43,4)	0 (0)			
	p*	<0,0001		0,9999		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-127 wird der Anteil der Patienten in der Studie ARC010 dargestellt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es wurden in diesem Fall nur die Patienten der Completer-Population betrachtet. Aus der AR101-Gruppe wurden die Daten von 106/132 Patienten, aus der Placebo-Gruppe von 40/43 Patienten in der Completer-Population miteinbezogen. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 56,6 % der Patienten der AR101-Gruppe keine Symptome in allen getesteten Dosen einschließlich der letzten Dosis von 1000 mg Erdnussprotein, d. h. 43,4 % der Patienten wiesen als maximalen Schweregrad mild oder höher auf. In der Placebo-Gruppe wurde bei allen Patienten ein milder oder ein maximal höherer Schweregrad festgestellt. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen war das relative Risiko für einen milden oder höheren maximalen Schweregrad nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss bei den Patienten in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um 43,4 % reduziert (95 %- KI = [0,4791; 0,6687]).

Tabelle 4-128: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		106	40			
	Ja	17 (16,04)	26 (65)	-0,4896 (-0,6554- -0,3238)	0,1029 (0,0448- 0,2362)	0,2467 (0,1509- 0,4033)
	Nein	89 (83,96)	14 (35)			
	p*	<0,0001		0,9999		

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-128 zeigt den Anteil der Patienten in der Studie ARC010, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwies, wobei nur die Completer-Population betrachtet wird. Die Daten von 106/132 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 40/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden in dieser Population miteinbezogen. In der Exit-*DBPCFC* zeigte sich, dass bei 83,96 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine moderaten Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) auftraten. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 35 %. Die übrigen 65 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten einen moderaten oder einen höheren, maximalen Schweregrad über alle Dosen hinweg. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko bei dem Anteil der Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um 75,33 % reduziert (95 %- KI = [0,1509; 0,4033]).

Tabelle 4-129: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		106	40			
	Ja	1 (0,94)	7 (17,5)	-0,1656 (-0,2483- -0,0828)	0,0449 (0,0053- 0,3784)	0,0539 (0,0068- 0,4244)
	Nein	105 (99,06)	33 (82,5)			
	p*	0,0005		0,6045		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-129 wird der Anteil der Patienten in der Studie ARC010 mit schwerem, maximalem Schweregrad bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder niedriger) in der Exit-*DBPCFC* dargestellt Es wurde hier die Completer-Population betrachtet. Die Daten von

106/132 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie von 40/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden in dieser Completer Population miteinbezogen. In der Exit-*DBPCFC* wies ein Patient aus der AR101-Gruppe schwere Symptome als maximalen Schweregrad über alle Dosierungen der Exit-*DBPCFC* auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 17,5 %. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus dem AR101-Arm, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* „schwer“ als maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 94,61 % (95 %- KI = [0,0068; 0,4244]).

Tabelle 4-130: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Allergic reactions to the skin (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101 N (%)	Placebo N (%)	AR101 N (%)	Placebo N (%)	AR101 N (%)	Placebo N (%)	AR101 N (%)	Placebo N (%)
Keine (0)	91 (68,9)	20 (46,5)	68 (51,5)	14 (32,6)	115 (87,1)	33 (76,7)	99 (75)	23 (53,5)
Mild (1)	33 (25)	16 (37,2)	45 (34,1)	17 (39,5)	12 (9,1)	7 (16,3)	29 (22)	14 (32,6)
Moderat (2)	8 (6,1)	6 (14)	19 (14,4)	9 (20,9)	4 (3)	3 (7)	4 (3)	6 (14)
Schwer (3)	0 (0)	1 (2,3)	0 (0)	3 (7)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Summe	132 (100)	43 (100)	132 (100)	43 (100)	132 (100)	43 (100)	132 (100)	43 (100)
Quelle: (145)								

Zusätzlich zur Erhebung der Systemorganklasse übergreifenden maximalen Symptomschwere, wurde die spezifische maximale Symptomschwere in den verschiedenen betroffenen Organklassen erhoben: respiratorische Symptome, Symptome des Gastrointestinaltrakts, kardiovaskuläre / neurologische Symptome sowie allergische Reaktionen der Haut. In der Tabelle 4-130 wird der maximale Schweregrad bei allen Patienten (dosisunabhängig über alle Stufen) in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC010 gezeigt. Bei den Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten 68,9 % keine respiratorischen Symptome, 25 % zeigten hierbei maximal milde, 6,1 % moderate und kein Proband schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten ohne respiratorische Symptome bei 46,5 %. 37,2 % wiesen maximal milde, 14 % maximal moderate und ein Proband schwere Symptome auf. Demnach war die maximale Symptomschwere nach Behandlung mit AR101 deutlich reduziert. Ein ähnliches Bild zeigte sich für die anderen erhobenen Organklassen. Hinsichtlich gastrointestinaler Beschwerden zeigten 51,5 % der Patienten aus dem AR101-Arm keine Symptome, 24,1 % zeigten milde Symptome und 14,4 % moderate Symptome als maximalen Schweregrad. Im Vergleich dazu wiesen im Placebo-Arm hier 32,6 % keine, 39,5 % milde und 20,9 % moderate sowie 7 % schwere Symptome auf. Bei den kardiovaskulären / neurologischen Beschwerden zeigten 87,1 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome, 9,1 % milde, 3 % moderate sowie ein Patient schwere Symptome als maximale Symptomschwere. In der Placebo-Gruppe wiesen 76,7 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, 16,3 % maximal milde und 7 % maximal moderate Symptome auf. Für die allergischen Symptome der Haut zeigten sich ähnliche Ergebnisse, demnach reduzierte die Behandlung mit AR101 den maximalen Symptomschweregrad in allen erhobenen Organklassen.

Tabelle 4-131: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich respiratorischer Symptome (respiratory symptoms) aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		132	43			
	Ja	41 (31,06)	23 (53,49)	-0,2243 (-0,39- -0,0585)	0,3918 (0,1939- 0,7918)	0,5807 (0,3982- 0,8468)
	Nein	91 (68,94)	20 (46,51)			
	p*	0,008		0,8049		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-131 wird der Anteil der Patienten in der Studie ARC010 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad der respiratorischen Symptome dosisunabhängig in der Exit-*DBPCFC* nachwies. Es zeigten sich bei 68,94 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine respiratorischen Symptome in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 46,51 %. Dementsprechend zeigten 53,49 % der Patienten aus dieser Gruppe einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 41,93 % (95 %- KI = [0,3982; 0,8468]).

Tabelle 4-132: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Symptomen des Gastrointestinaltrakts (gastrointestinal symptoms) aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		132	43			
	Ja	64 (48,48)	29 (67,44)	-0,1896 (-0,3613- -0,0178)	0,4544 (0,2204- 0,9367)	0,7189 (0,5476- 0,9437)
	Nein	68 (51,52)	14 (32,56)			
	p*	0,0305		0,6793		

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-132 zeigt den Anteil der Patienten in der Studie ARC010, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad in Bezug auf Symptomen des Gastrointestinaltrakts bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Bei 51,52 % der Patienten in der AR101-Gruppe wurden keine derartigen gastrointestinalen Beschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) beobachtet. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 32,56 %, 67,44 % der Patienten zeigten einen milden oder höheren, maximalen Schweregrad über alle Dosen hinweg. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko bei dem Anteil der Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich rein gastrointestinaler Symptome in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um 28,11 % reduziert (95 %- KI = [0,5476; 0,9437]).

Tabelle 4-133: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulärer bzw. neurologischer Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		132	43			
	Ja	17 (12,88)	10 (23,26)	-0,1038 (-0,2281-0,0205)	0,4878 (0,204-1,1664)	0,5538 (0,2747-1,1165)
	Nein	115 (87,12)	33 (76,74)			
	p*	0,1018		0,2649		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-133 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 mit milden oder einem höheren maximalem Schweregrad in Bezug auf kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder niedriger) in der Exit-*DBPCFC* betrachtet. In der Exit-*DBPCFC* wiesen 12,88 % der Patienten aus der AR101-Gruppe kardiovaskuläre

bzw. neurologische Symptome zum milden oder einem höheren, maximalen Schweregrad auf, 87,12 % zeigten keine Beschwerden auf. In der Placebo-Gruppe wiesen 23,26 % der Patienten kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden auf, welche sich durch einen milden oder einem höheren, maximalen Schweregrad auszeichneten. Zwischen den beiden Behandlungsarmen lag im Vergleich die relative Risikoreduktion bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder maximal höheren Schweregrad in Bezug auf kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 44,62 % (95 %- KI = [0,2747; 1,1165]).

Tabelle 4-134: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich allergischer Reaktionen der Haut aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		132	43			
	Ja	33 (25,00)	20 (46,51)	-0,2151 (-0,3733- -0,057)	0,3833 (0,1871- 0,7853)	0,5375 (0,3476- 0,8312)
	Nein	99 (75,00)	23 (53,49)			
	p*	0,0077		0,78		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-134 stellt den Anteil der Patienten in der Studie ARC010 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich allergischer Reaktionen der Haut dosisunabhängig in der Exit-*DBPCFC* zeigte. 75 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten in der Exit-*DBPCFC* keine allergischen Symptome der Haut, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 53,49 %. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bei Hautbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 46,25 % reduziert (95 %- KI = [0,3476; 0,8312]).

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-135: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010); Completer-Population

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Allergic reactions to the skin (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101 N (%)	Placebo N (%)	AR101 N (%)	Placebo N (%)	AR101 N (%)	Placebo N (%)	AR101 N (%)	Placebo N (%)
Keine (0)	74 (69,8)	17 (42,5)	60 (56,6)	12 (30)	91 (85,8)	30 (75)	77 (72,6)	20 (50)
Mild (1)	25 (23,6)	16 (40)	35 (33)	16 (40)	12 (11,3)	7 (17,5)	25 (23,6)	14 (35)
Moderat (2)	7 (6,6)	6 (15)	11 (10,4)	9 (22,5)	2 (1,9)	3 (7,5)	4 (3,8)	6 (15)
Schwer (3)	0 (0)	1 (2,5)	0 (0)	3 (7,5)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Summe	106 (100)	40 (100)	106 (100)	40 (100)	106 (100)	40 (100)	106 (100)	40 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-135 wird der maximale Schweregrad bei allen Patienten dosisunabhängig über alle Stufen in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC010 gezeigt, aufgeteilt nach Systemorganklassen. Hierbei wird nur die Completer-Population betrachtet. In dieser konnten die Daten von 106/132 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie von 40/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe verwendet werden. Bei den Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten 69,8 % bei allen getesteten Dosen Erdnussprotein keine respiratorischen Symptome, 23,6 % zeigten hierbei maximal milde Symptome und 6,6 % maximal moderate Symptome. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten ohne respiratorische Symptome bei 42,5 %. 40 % wiesen maximal milde, 15 % maximal moderate und ein Proband schwere Symptome auf. Die maximale Symptomschwere nach Behandlung mit AR101 war deutlich reduziert. Ein ähnliches Bild zeigte sich für die anderen erhobenen Organklassen. In Bezug auf die gastrointestinalen Beschwerden zeigten 56,6 % der Patienten aus dem AR101-Arm keine Symptome, 33 % zeigten milde Symptome und 10,4 % moderate Symptome als maximalen Schweregrad. Im Vergleich dazu wiesen im Placebo-Arm hier 30 % keine Symptome, 40 % milde Symptome, 22,5 % moderate Symptome sowie 7,5 % schwere Symptome auf. Bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden zeigten 85,8 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome in allen getesteten Dosen Erdnussprotein, 11,3 % milde, 1,9 % moderate sowie ein Patient schwere Symptome als maximale Symptomschwere an. In der Placebo-Gruppe wiesen 75 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, 17,5 % maximal milde und 7,5 % maximal moderate Symptome auf. Für die allergischen Symptome der Haut zeigten sich ähnliche Ergebnisse.

Tabelle 4-136: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich respiratorischer Symptome (respiratory symptoms) aufweisen (Studie ARC010); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		106	40			
	Ja	32 (30,19)	23 (57,5)	-0,2731 (-0,4493- -0,0969)	0,3196 (0,1507- 0,6777)	0,525 (0,3543- 0,7781)
	Nein	74 (69,81)	17 (42,5)			
	p*	0,0024		0,9112		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-136 wird der Anteil der Patienten in der Studie ARC010 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad der respiratorischen Symptome dosisunabhängig in der Exit-*DBPCFC* aufwies, wobei nur die Completer-Population betrachtet wird. Es zeigten sich bei 69,81 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine respiratorischen Symptome in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 42,5 %. Dementsprechend zeigten 57,5 % der Patienten aus dieser Gruppe einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 47,5 % (95 %- KI = [0,3543; 0,7781]).

Tabelle 4-137: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Symptomen des Gastrointestinaltrakts (gastrointestinal symptoms) aufweisen (Studie ARC010); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		106	40			
	Ja	46 (43,4)	28 (70)	-0,266 (-0,4479- -0,0842)	0,3286 (0,151- 0,7151)	0,6199 (0,4605- 0,8346)
	Nein	60 (56,6)	12 (30)			
	p*	0,0041		0,8992		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-137 zeigt den Anteil der Patienten in der Studie ARC010, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad in Bezug auf Symptomen des Gastrointestinaltrakts bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Bei 56,6 % der Patienten in der AR101-Gruppe wurden keine derartigen gastrointestinalen Beschwerden bei irgendeiner Dosis beobachtet. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 30 %, 70 % der Patienten aus diesem Behandlungsarm zeigten einen milden oder höheren, maximalen Schweregrad über alle Dosen hinweg. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko bei dem Anteil der Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich gastrointestinaler Symptome in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um 38 % reduziert (95 %- KI = [0,4605; 0,8346]).

Tabelle 4-138: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulärer bzw. neurologischer Beschwerden aufweisen (Studie ARC010); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		106	40			
	Ja	15 (14,15)	10 (25)	-0,1085 (-0,2455-0,0285)	0,4945 (0,201-1,2166)	0,566 (0,2775-1,1544)
	Nein	91 (85,85)	30 (75)			
	p*	0,1207		0,2988		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-138 wird der Anteil der Patienten aus der Completer-Population in der Studie ARC010 mit milden oder einem höheren maximalem Schweregrad in Bezug auf kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder niedriger) in der Exit-*DBPCFC* betrachtet. In der Exit-*DBPCFC* wiesen 14,15 % der Patienten aus der AR101-Gruppe kardiovaskuläre bzw. neurologische Symptome zum milden oder einem höheren, maximalen Schweregrad auf, 85,85 % zeigten keine Beschwerden auf. In der Placebo-Gruppe wiesen 25 % der Patienten kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden auf, welche einen milden oder einem höheren, maximalen Schweregrad

aufwiesen. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag im Vergleich die relative Risikoreduktion bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder maximal höheren Schweregrad in Bezug auf kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 43,4 % (95 %- KI = [0,2775; 1,1544]).

Tabelle 4-139: Anteil der Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich allergischer Reaktionen der Haut aufweisen (Studie ARC010); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		106	40			
	Ja	29 (27,36)	20 (50)	-0,2264 (-0,3982- -0,0547)	0,3766 (0,1774- 0,7994)	0,5472 (0,3529- 0,8483)
	Nein	77 (72,64)	20 (50)			
	p*	0,0098		0,8018		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-139 stellt den Anteil der Patienten in der Studie ARC010 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad in Bezug auf allergische Reaktionen der Haut dosisunabhängig in der Exit-*DBPCFC* zeigte, wobei hier nur die Completer-Population betrachtet wird. 72,64 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten in der Exit-*DBPCFC* keine allergischen Symptome der Haut, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei genau 50 %. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bei Hautbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 45,28 % reduziert (95 %- KI = [0,3529; 0,8483]).

Zusammenfassung der Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC, insgesamt und nach Systemorganklasse in der Studie ARC010

Zusammenfassend konnte in der europäischen Studie ARC010 eine durch die Einnahme von AR101 vermittelte bedeutsame Reduktion der Symptomschwere bei Kontakt mit Erdnussprotein demonstriert werden. In einer Simulation einer versehentlichen Exposition mit umgerechnet bis zu 3 - 4 Erdnüssen, bzw. kumulativ bereits bis 8 - 9 Erdnüssen, zeigte sich eine deutliche Reduktion der maximalen Symptomschwere – unabhängig von der spezifisch eingenommenen Dosis an Erdnussprotein. Daher zeigt sich hier eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustands der Betroffenen: Unabhängig von der Menge an Erdnuss-Allergen bei einer versehentlichen Exposition senkt AR101 das Risiko schwerer Reaktionen bedeutsam und erhöht die Wahrscheinlichkeit, keine oder lediglich milde Symptome aufzuweisen.

35,61 % der Patienten in der AR101-Gruppe zeigten nach der Behandlung mit AR101 in der Studie ARC010 bei Einnahme von Erdnussprotein aus etwa 3 - 4 Erdnüssen (1000 mg Erdnussprotein) keine Symptome, in der Placebo-Gruppe wiesen alle Patienten Symptome auf. In der Completer-Population, d. h. bei Betrachtung nur derjenigen Probanden, die die Studie erfolgreich mit einer Exit-*DBPCFC* abschlossen, lag der Anteil Patienten ohne Symptome in dieser Simulation einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss bei 56,6 %. Bei diesen Probanden hätte demnach eine derartige versehentliche Exposition im Alltag mit bis zu 3 - 4 Erdnüssen vermutlich keine allergischen Symptome hervorgerufen. Knapp 63 % der Patienten in der Placebo-Gruppe zeigten moderate oder schwere Symptome in der Provokationstestung, in der AR101-Gruppe lag dieser Anteil bei etwa 23 %. Das relative Risiko wurde diesbezüglich bei den Patienten aus der AR101-Gruppe statistisch signifikant um 63,8 % reduziert. Der Anteil der Patienten, die bei einer beliebigen Dosis (1000 mg oder weniger) einen schweren maximalen Schweregrad aufzeigten, lag in der AR101-Gruppe bei 4,55 % und in der Placebo-Gruppe bei 16,28 %. Die relative Risikoreduktion lag bei den Patienten mit AR101-Behandlung bei 72,08 %. In der Completer-Population, d.h. bei Betrachtung nur derjenigen Probanden, die die Studie erfolgreich mit einer Exit-*DBPCFC* abschlossen, zeigte hierbei nur ein Proband aus der AR101-Gruppe Symptome des schweren, maximalen Schweregrades.

Die Ergebnisse der maximalen Symptomschwere insgesamt werden durch die Analysen der jeweiligen individuellen Symptomorganklassen gestützt. Bei allen allergischen Reaktionen mit Einfluss auf den respiratorischen Trakt, den Gastrointestinaltrakt, mit kardiovaskulären bzw. neurologischen Symptomen sowie allergische Reaktionen der Haut, konnte die Symptomlast deutlich gesenkt werden. In allen vier erhobenen Organklassen lag die Wahrscheinlichkeit nach der Behandlung mit AR101 bei versehentlichem Kontakt mit Erdnuss komplett symptomfrei zu bleiben deutlich und signifikant höher als in der Vergleichsgruppe.

Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, insgesamt und nach Systemorganklasse in der Studie ARC010

Tabelle 4-140: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	87 (65,91)	5 (11,63)
Mild (1)	32 (24,24)	19 (44,19)
Moderat (2)	9 (6,82)	15 (34,88)
Schwer (3)	4 (3,03)	4 (9,30)
Summe	132 (100)	43 (100)
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-140 zeigt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC010 in Bezug auf den maximalen Schweregrad bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. Von 132/132 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 43/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden die Daten in der ITT-Population miteinbezogen. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). In der Exit-*DBPCFC* zeigten 65,91 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome, 24,24 % der Patienten maximal milde Symptome, 6,82 % der Patienten maximal moderate Symptome und 3,03 % der Patienten maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe wiesen 11,63 % der Patienten keine Symptome, 44,19 % der Patienten maximal milde Symptome, 34,88 % der Patienten maximal moderate Symptome und 9,3 % der Patienten maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC* auf.

Tabelle 4-141: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		132	43			
	Ja	45 (34,09)	38 (88,37)	-0,5428 (-0,7147- -0,371)	0,0681 (0,0251- 0,1849)	0,3858 (0,2972- 0,5007)
	Nein	87 (65,91)	5 (11,63)			
	p*	<0,0001		1		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test						

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-141 wird der Anteil der Patienten in der Studie ARC010 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Aus der AR101-Gruppe konnten Daten von 132/132 Patienten, aus der Placebo-Gruppe von 43/43 Patienten in der ITT-Population erhoben werden. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). Es zeigten sich bei 65,91 % der Patienten in der AR101-Gruppe keine Symptome bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 11,63 %, d. h. bei 88,37 % der Patienten wurde ein milder oder höherer, maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein nachgewiesen. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 61,42 % (95 %- KI = [0,2972; 0,5007]).

Tabelle 4-142: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101	Placebo	ARR	OR	RR
		n/N (%)	n/N (%)	[95 % KI]	[95 % KI]***	[95 % KI]***
				p-Wert**		
Symptomschwere ≥ Moderat		132	43			
	Ja	13 (9,85)	19 (44,19)	-0,3434 (-0,4764- -0,2103)	0,138 (0,0601- 0,3167)	0,2229 (0,1204- 0,4126)
	Nein	119 (90,15)	24 (55,81)			
	p*	<0,0001		0,9954		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-142 zeigt den Anteil der Patienten in der Studie ARC010, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. In der ITT-Population konnten die Daten von 132/132 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 43/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe verwendet werden. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). In der Exit-*DBPCFC* zeigte sich, dass bei 9,85 %

der Patienten in der AR101-Gruppe moderate oder ein höherer, maximaler Symptomschweregrad bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger auftraten. 90,15 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten maximal milde Symptome. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger zeigte, bei 44,19 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko bei dem Anteil der Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um 77,71 % reduziert (95 %- KI = [0,1204; 0,4126]).

Tabelle 4-143: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		132	43			
	Ja	4 (3,03)	4 (9,3)	-0,0627 (-0,1346-0,0092)	0,3047 (0,0728-1,2751)	0,3258 (0,0851-1,2472)
	Nein	128 (96,97)	39 (90,7)			
	p*	0,1029		0,0717		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-143 wird der Anteil der Patienten in der Studie ARC003 mit schwerem, maximalem Schweregrad bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC* betrachtet. Die Daten von 132/132 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 43/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe konnten in der ITT-Population verwendet werden. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 3,03 % der Patienten aus der AR101-Gruppe Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 9,3 %. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen konnte kein signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden.

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-144: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010); Completer-Population

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	85 (80,19)	5 (12,5)
Mild (1)	19 (17,92)	17 (42,5)
Moderat (2)	2 (1,89)	14 (35)
Schwer (3)	0 (0)	4 (10)
Summe	106 (100)	40 (100)
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-144 zeigt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC010 in Bezug auf den maximalen Schweregrad bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. Von 106/132 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie von 40/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden die Daten in der hier beschriebenen Completer-Population miteinbezogen. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 80,19 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome, 17,92 % der Patienten maximal milde Symptome und 1,89 % der Patienten maximal moderate Symptome. In der Placebo-Gruppe wiesen 12,5 % der Patienten keine Symptome, 42,5 % der Patienten maximal milde Symptome, 35 % der Patienten maximal moderate Symptome und 10 % der Patienten maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC* auf.

Tabelle 4-145: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010), Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		106	40			
	Ja	21 (19,81)	35 (87,5)	-0,6769 (-0,8537- -0,5)	0,0353 (0,0123- 0,101)	0,2264 (0,1517- 0,3379)
	Nein	85 (80,19)	5 (12,5)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-145 wird der Anteil der Patienten aus der Completer-Population in der Studie ARC010 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Aus der AR101-Gruppe konnten Daten von 106/132 Patienten, aus der Placebo-Gruppe von 40/43 Patienten in dieser Population erhoben werden. Es zeigten sich bei 80,19 % der Patienten in der AR101-Gruppe keine Symptome bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 12,5 %, d. h. bei 87,5 % der Patienten wurde ein milder oder höherer, maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein nachgewiesen. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 77,36 % (95 %- KI = [0,1517; 0,3379]).

Tabelle 4-146: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		106	40			
	Ja	2 (1,89)	18 (45)	-0,4311 (-0,5562- -0,3061)	0,0235 (0,0051- 0,1087)	0,0419 (0,0102- 0,1726)
	Nein	104 (98,11)	22 (55)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-146 zeigt den Anteil der Patienten in der Studie ARC010, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Hierbei wurde die Completer-Population betrachtet, wobei die Daten von 106/132 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 40/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe verwendet wurden. In der Exit-*DBPCFC* zeigte sich, dass bei 2 Patienten in der AR101-Gruppe moderate oder ein höherer, maximaler Symptomschweregrad bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger auftraten. 98,11 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten maximal milde Symptome. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger zeigte, bei 45 %. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei dem Anteil der Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um 95,81 % reduziert (95 %- KI = [0,0102; 0,1726]).

Tabelle 4-147: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		106	40			
	Ja	0 (0)	4 (10)	0,1 (0,0406-0,1594)	-	0,043 (0,002-0,781)
	Nein	106 (100)	36 (90)			
	p*	0,005		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-147 wird der Anteil der Patienten aus der Completer-Population in der Studie ARC003 mit schwerem, maximalem Schweregrad bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC* betrachtet. Die Daten von 106/132 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie von 40/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe konnten in dieser Completer-Population verwendet werden. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei keinem Patienten aus der AR101-Gruppe Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 10 %. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag im Vergleich die relative Risikoreduktion bei dem Anteil der Patienten aus der AR101-Gruppe, welcher bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger einen schweren maximalen Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* aufwies, statistisch signifikant 10 % (95 %- KI = [0,8117; 0,9979]).

Tabelle 4-148: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Allergic reactions to the skin (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101 N (%)	Placebo N (%)	AR101 N (%)	Placebo N (%)	AR101 N (%)	Placebo N (%)	AR101 N (%)	Placebo N (%)
Keine (0)	101 (76,5)	27 (62,8)	83 (62,9)	18 (41,9)	119 (90,2)	37 (86)	109 (82,6)	30 (69,8)
Mild (1)	29 (22)	13 (30,2)	37 (28)	17 (39,5)	11 (8,3)	5 (11,6)	23 (17,4)	12 (27,9)
Moderat (2)	2 (1,5)	3 (7)	12 (9,1)	7 (16,3)	2 (1,5)	1 (2,3)	0 (0)	1 (2,3)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Summe	132 (100)	43 (100)	132 (100)	43 (100)	132 (100)	43 (100)	132 (100)	43 (100)
Quelle: (145)								

Zusätzlich zur Erhebung der Systemorganklasse übergreifenden maximalen Symptomschwere, wurde die spezifische maximale Symptomschwere in den verschiedenen betroffenen Organklassen erhoben. Die Tabelle 4-148 führt den maximalen Schweregrad bis 100 mg Erdnussprotein oder weniger bei allen Patienten in der Exit-*DBPCFC,* aufgeteilt nach Systemorganklassen auf. Bei den Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten 76,5 % bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger keine respiratorischen Symptome, 22 % zeigten hierbei maximal milde und 1,5 % moderate Symptome. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten ohne respiratorische Symptome bei 62,8 %. 30,2 % wiesen maximal milde sowie 7 % maximal moderate Symptome auf. Ein ähnliches Bild stellte sich für die anderen erhobenen Organklassen heraus. Hinsichtlich gastrointestinaler Beschwerden zeigten 62,9 % der Patienten aus dem AR101-Arm keine Symptome, 28 % milde Symptome und 9,1 % moderate Symptome als maximalen Schweregrad. Im Vergleich dazu wiesen im Placebo-Arm hier 41,9 % keine Symptome, 39,5 % milde Symptome, 16,3 % moderate Symptome und ein Patient schwere Symptome auf. Bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden zeigten 90,2 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome in allen getesteten Dosen Erdnussprotein, 8,3 % milde sowie 2 Patienten moderate Symptome als maximale Symptomschwere. In der Placebo-Gruppe wiesen 86 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, 11,6 % maximal milde und ein Patient maximal moderate Symptome auf. Für die allergischen Symptome der Haut zeigten sich bei 82,6 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine allergischen Reaktionen der Haut. Bei 17,4 % waren hier milde Symptome zu erkennen. In der Placebo-Gruppe wiesen 69,8 % keine allergischen Reaktionen der Haut auf, 27,9 % zeigten milde und ein Patient moderate Symptome. Die Behandlung mit AR101 reduzierte somit in allen erhobenen Organklassen den maximalen Symptomschweregrad.

Tabelle 4-149: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich respiratorischer Symptome (respiratory symptoms) aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		132	43			
	Ja	31 (23,48)	16 (37,21)	-0,1372 (-0,2898-0,0153)	0,5179 (0,2477-1,0832)	0,6312 (0,3845-1,036)
	Nein	101 (76,52)	27 (62,79)			
	p*	0,0778		0,4387		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-149 wird der Anteil der Patienten in der Studie ARC010 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad der respiratorischen Symptome bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich bei 76,52 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine respiratorischen Symptome bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 62,79 %. Dementsprechend zeigten 37,21 % der Patienten aus dieser Gruppe einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 36,88 % (95 %- KI = [0,3845; 1,036]).

Tabelle 4-150: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Symptomen des Gastrointestinaltrakts (gastrointestinal symptoms) aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		132	43			
	Ja	49 (37,12)	25 (58,14)	-0,2102 (-0,3802--0,0402)	0,4251 (0,2108-0,857)	0,6385 (0,4558-0,8944)
	Nein	83 (62,88)	18 (41,86)			
	p*	0,0154		0,7553		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-150 zeigt den Anteil der Patienten in der Studie ARC010, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad in Bezug auf Symptomen des Gastrointestinaltrakts bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigte sich, dass bei 62,88 % der Patienten in der AR101-Gruppe keine derartigen gastrointestinalen Beschwerden bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger auftraten. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 41,86 %, 58,14 % der Patienten zeigten einen milden oder höheren, maximalen Schweregrad über alle Dosen hinweg. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko bei dem Anteil der Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich rein gastrointestinaler Symptome in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um 36,15 % reduziert (95 %- KI = [0,4558; 0,8944]).

Tabelle 4-151: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulärer bzw. neurologischer Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		132	43			
	Ja	13 (9,85)	6 (13,95)	-0,0411 (-0,1481-0,066)	0,6737 (0,2392-1,897)	0,7058 (0,2858-1,743)
	Nein	119 (90,15)	37 (86,05)			
	p*	0,5721		0,0574		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-151 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit milden oder einem höheren maximalem Schweregrad in Bezug auf kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC* betrachtet. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 9,85 % der Patienten aus der AR101-Gruppe kardiovaskuläre bzw. neurologische Symptome zum milden oder einem höheren, maximalen Schweregrad, 90,15 % zeigten keine Beschwerden auf. In der Placebo-Gruppe wiesen 13,95 % der Patienten kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden auf, welche sich durch einen milden oder

einem höheren, maximalen Schweregrad auszeichneten. Zwischen den beiden Behandlungsarmen lag im Vergleich die relative Risikoreduktion bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder maximal höheren Schweregrad in Bezug auf kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 29,42 % (95 %- KI = [0,2858; 1,743]).

Tabelle 4-152: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich allergischer Reaktionen der Haut aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		132	43			
	Ja	23 (17,42)	13 (30,23)	-0,1281 (-0,2672-0,011)	0,4869 (0,2208-1,0741)	0,5763 (0,3206-1,0362)
	Nein	109 (82,58)	30 (69,77)			
	p*	0,0711		0,3898		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-152 stellt den Anteil der Patienten in der Studie ARC010 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich allergischer Reaktionen der Haut bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC* zeigte. 82,58 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten in der Exit-*DBPCFC* keine allergischen Symptome der Haut, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 69,77 %, 30,23 % zeigten allergische Reaktionen der Haut zum mindestens milden maximalen Schweregrad. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bei Hautbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 42,37 % reduziert (95 %- KI = [0,3206; 1,0362]).

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-153: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010); Completer-Population

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Allergic reactions to the skin (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101 N (%)	Placebo N (%)	AR101 N (%)	Placebo N (%)	AR101 N (%)	Placebo N (%)	AR101 N (%)	Placebo N (%)
Keine (0)	84 (79,2)	24 (60)	74 (69,8)	16 (40)	95 (89,6)	34 (85)	87 (82,1)	27 (67,5)
Mild (1)	21 (19,8)	13 (32,5)	28 (26,4)	16 (40)	11 (10,4)	5 (12,5)	19 (17,9)	12 (30)
Moderat (2)	1 (0,9)	3 (7,5)	4 (3,8)	7 (17,5)	0 (0)	1 (2,5)	0 (0)	1 (2,5)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Summe	106 (100)	40 (100)	106 (100)	40 (100)	106 (100)	40 (100)	106 (100)	40 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-153 wird der maximale Schweregrad bis 100 mg Erdnussprotein oder weniger bei allen Patienten aus der Completer-Population in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen aufgezeigt. Bei den Patienten aus dem AR101-Arm zeigten 79,2 % bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger keine respiratorischen Symptome, 19,8 % zeigten hierbei maximal milde und 1 Patient moderate Symptome. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten ohne respiratorische Symptome bei 60 %. 32,5 % wiesen maximal milde sowie 7,5 % maximal moderate Symptome auf. Die maximale Symptomschwere nach Behandlung mit AR101 zeigte sich hier demnach reduziert. Hinsichtlich gastrointestinaler Beschwerden zeigten 69,8 % der Patienten aus dem AR101-Arm keine Symptome, 26,4 % milde Symptome und 3,8 % moderate Symptome als maximalen Schweregrad. Im Vergleich dazu wiesen im Placebo-Arm hier 40 % keine Symptome, 40 % milde, 17,5 % moderate und ein Patient schwere Symptome auf. Bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden zeigten 89,6 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome in allen getesteten Dosen Erdnussprotein, 10,4 % wiesen milde Symptome als maximale Symptomschwere auf. In der Placebo-Gruppe zeigten 85 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, 12,5 % maximal milde und ein Patient maximal moderate Symptome auf. Für die allergischen Symptome der Haut zeigten sich bei 82,1 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome. Bei 17,9 % waren hier milde Symptome zu erkennen. In der Placebo-Gruppe wiesen 67,5 % keine allergischen Reaktionen der Haut auf, 30 % zeigten milde und ein Patient moderate Symptome. Die Behandlung mit AR101 reduzierte somit in allen erhobenen Organklassen den maximalen Symptomschweregrad.

Tabelle 4-154: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich respiratorischer Symptome (respiratory symptoms) aufweisen (Studie ARC010), Completer Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		106	40			
	Ja	22 (20,75)	16 (40)	-0,1925 (-0,352- -0,0329)	0,3929 (0,1787- 0,8636)	0,5189 (0,305- 0,8828)
	Nein	84 (79,25)	24 (60)			
	p*	0,0181		0,6891		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-154 wird der Anteil der Patienten in der Studie ARC010 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad der respiratorischen Symptome bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies, wobei hier die Completer-Population betrachtet wird. Es zeigten sich bei 79,25 % der Patienten aus der AR101-Gruppe keine respiratorischen Symptome bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 60 %. Dementsprechend zeigten 40 % der Patienten aus dieser Gruppe einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus dem AR101-Arm, welche bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 48,11 % (95 %-KI = [0,305; 0,8828]).

Tabelle 4-155: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Symptomen des Gastrointestinaltrakts (gastrointestinal symptoms) aufweisen (Studie ARC010), Completer Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		106	40			
	Ja	32 (30,19)	24 (60)	-0,2981 (-0,475- -0,1213)	0,2883 (0,1353- 0,6142)	0,5031 (0,3425- 0,739)
	Nein	74 (69,81)	16 (40)			
	p*	0,001		0,9474		

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-155 zeigt den Anteil der Patienten aus der Completer-Population in der Studie ARC010, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad in Bezug auf Symptomen des Gastrointestinaltrakts bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigte sich, dass bei 69,81 % der Patienten in der AR101-Gruppe keine derartigen gastrointestinalen Beschwerden bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger auftraten. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 40 %, 60 % der Patienten zeigten einen milden oder höheren, maximalen Schweregrad über alle Dosen hinweg. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei dem Anteil der Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich rein gastrointestinaler Symptome in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant bei 49,69 % (95 %- KI = [0,3425; 0,739]).

Tabelle 4-156: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulärer bzw. neurologischer Beschwerden aufweisen (Studie ARC010), Completer Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		106	40			
	Ja	11 (10,38)	6 (15)	-0,0462 (-0,1629-0,0704)	0,6561 (0,2253-1,9111)	0,6918 (0,2741-1,7462)
	Nein	95 (89,62)	34 (85)			
	p*	0,5629		0,0772		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-156 wird der Anteil der Patienten aus der Completer-Population in der Studie ARC003 mit milden oder einem höheren maximalem Schweregrad in Bezug auf kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 10,38 % der Patienten aus der AR101-Gruppe kardiovaskuläre bzw. neurologische Symptome zum milden oder einem höheren, maximalen Schweregrad, die anderen 89,62 % zeigten keine Beschwerden

auf. In der Placebo-Gruppe wiesen 15 % der Patienten kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden auf, welche sich durch einen milden oder einem höheren, maximalen Schweregrad auszeichneten. Zwischen den beiden Behandlungsarmen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-157: Anteil der Patienten, die bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich allergischer Reaktionen der Haut aufweisen (Studie ARC010), Completer Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		106	40			
	Ja	19 (17,92)	13 (32,5)	-0,1458 (-0,2962-0,0047)	0,4536 (0,1984-1,0372)	0,5515 (0,3013-1,0095)
	Nein	87 (82,08)	27 (67,5)			
	p*	0,0576		0,4796		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-157 stellt den Anteil der Patienten in der Studie ARC010 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich allergischer Reaktionen der Haut bei 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Hier wurde nur die Completer-Population betrachtet. 82,08 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten in der Exit-*DBPCFC* keine allergischen Symptome der Haut, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 67,5 %. 32,5 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe zeigten allergische Reaktionen der Haut zum mindestens milden maximalen Schweregrad. Das relative Risiko war hier nicht statistisch signifikant, womit kein Behandlungseffekt vorlag.

Veränderung der maximalen Symptomschwere bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC010

Tabelle 4-158: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC010

	AR101			Placebo		
	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)
Keine (0)	0 (0)	95 (72)	97 (73,5)	0 (0)	14 (32,6)	14 (32,6)
Mild (1)	66 (50)	8 (6,1)	8 (6,1)	20 (46,5)	7 (16,3)	11 (25,6)
Moderat (2)	52 (39,4)	0 (0)	1 (0,8)	20 (46,5)	7 (16,3)	11 (25,6)
Schwer (3)	14 (10,6)	0 (0)	0 (0)	3 (7)	1 (2,3)	4 (9,3)
Fehlend	0 (0)	29 (22)	26 (19,7)	0 (0)	14 (32,6)	3 (7)
Alle	132 (100)	132 (100)	132 (100)	43 (100)	43 (100)	43 (100)

Exit WR: Exit with replacement. Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-158 wird der maximale Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC010 aufgezeigt. Demzufolge stellt die Erhebung eine dosisabhängige Reduktion der Symptomschwere dar: Dieselbe individuelle nicht mehr tolerierte Dosis Erdnussprotein zu Studienbeginn wurde zu Studienende nochmals getestet. Die Tabelle 4-158 zeigt die Ergebnisse der Completer und der ITT-Population. In der Screening-*DBPCFC* entwickelten 50 % der Patienten aus dem AR101-Arm milde Symptome, 39,4 % moderate sowie 10,6 % schwere Symptome bei ihrer individuell als nicht mehr toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe zeigten 46,5 % milde, 46,5 % moderate und 7 % schwere Symptome bei ihrer individuell als nicht mehr toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC*. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 72 % der mit AR101 behandelten Patienten aus der Completer-Population bei derselben Dosis keine Symptome mehr, 6,1 % zeigten milde Symptome. In der Placebo-Gruppe wurden in der Exit-*DBPCFC* in der Completer-Population 32,6 % der Patienten ohne Symptome, 16,3 % mit milden, 16,3 % der Patienten mit moderaten sowie 2,3 % der Patienten mit schweren Symptomen beobachtet.

Tabelle 4-159: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Exit-Visit in der Studie ARC010

Schwere bei der ersten nicht tolerierten Dosis	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	Difference	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Screening	132	1,6061 (0,6740)	1	3	43	1,6047 (0,6226)	1	3	0,00141	-0,2280-0,2308	0,9903	0
Exit	103	0,0777 (0,269)	0	1	29	0,8276 (0,9285)	0	3	-0,7499	-0,9547--0,5451	<0,0001	0
Unterschied Exit-Screening	103	-1,5243 (0,6545)	-3	0	29	-0,7586 (0,9124)	-2	1	-0,7657	-1,0642--0,4671	<0,0001	-1,07 (-1,51--0,64)

Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-159 stellt den Vergleich des maximalen Schweregrades bei der ersten nicht tolerierten Dosis zu Studienbeginn mit derselben Dosis Erdnussprotein zu Studienende in der Studie ARC010 dar. In der Screening-*DBPCFC* wiesen die Patienten aus der AR101-Gruppe einen Schweregrad von 1,6061 im Mittel auf, d. h. sie zeigten im Mittel milde bis moderate Symptome bei ihrer nicht mehr als toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* verringerte sich der Mittelwert auf 0,0777. Die Patienten zeigten im Mittel bei derselben Dosis keine bis milde Symptome mehr auf. In der Placebo-Gruppe verbesserte sich die maximale Symptomschwere kaum. In der Screening-*DBPCFC* lag der Mittelwert bei 1,6047 in der Exit-DBPCFC wurde ein Mittelwert von 0,8276 festgestellt. Dieser Unterschied in den beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Zusammenfassung des Endpunkts Reduktion der Symptomschwere in der Studie ARC010

Die Studie ARC010 wurde in Europa durchgeführt, der Anteil an deutschen Probanden lag bei 16 %. Auch in Deutschland leiden Erdnussallergiker unter potenziell schweren allergischen Reaktionen, die nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss trotz strikter Vermeidung weiter auftreten. Daher ist die Reduktion der Symptomschwere ein zentrales Therapieziel, um die Betroffenen nicht nur vor lebensbedrohlichen und schweren allergischen Reaktionen zu schützen, sondern auch um ihnen die Angst davor zu nehmen. Da die individuelle symptomauslösende Dosis an Allergen allerdings bei Erdnussallergikern u.a. aufgrund von Kofaktoren hohen Schwankungen unterliegen kann, ist es entscheidend, die Symptomschwere sowohl dosisabhängig als auch dosisunabhängig für die Betroffenen zu reduzieren.

Diese Reduktion der Symptomschwere konnte in der europäischen Studie ARC010 umfassend in diversen Operationalisierungen demonstriert werden. Sowohl in der Betrachtung der dosisunabhängigen Symptomschwere bei einer Simulation einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss als auch bei wiederholter Testung der individuell zu Studienbeginn als nicht mehr toleriert erachteten Dosis konnte durch Behandlung mit AR101 ein signifikanter und bedeutsamer Behandlungseffekt im Vergleich zur Kontrollgruppe erreicht werden. Die Ergebnisse der maximalen Symptomschwere insgesamt werden durch die Analysen der jeweiligen individuellen Symptomorganklassen gestützt. Bei allen allergischen Reaktionen mit Einfluss auf den respiratorischen Trakt, den Gastrointestinaltrakt, mit kardiovaskulären bzw. neurologischen Symptomen sowie allergische Reaktionen der Haut, konnte die Symptomlast deutlich gesenkt und teilweise allergische Reaktionen sogar komplett verhindert werden. In allen vier erhobenen Organklassen lag die Wahrscheinlichkeit, nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss komplett symptomfrei zu bleiben, nach Behandlung mit AR101 deutlich und signifikant höher als in der Vergleichsgruppe.

In Bezug auf die maximale Symptomschwere, unabhängig der getesteten Dosis, nach versehentlicher Exposition mit Erdnussprotein zeigten 35,61 % der Patienten in der AR101-Gruppe nach der Behandlung mit AR101 bei Einnahme von Erdnussprotein entsprechend einer Dosis von bis zu etwa 3 - 4 Erdnüssen (1000 mg Erdnussprotein) keine Symptome, in der Placebo-Gruppe zeigten alle Patienten Symptome auf. Das relative Risiko war hiermit bei den Patienten in der AR101-Gruppe für einem milden oder höheren maximalen Schweregrad nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss statistisch signifikant um 35,61 % reduziert (95 %- KI = [0,5672; 0,731]). 62,79 % der Patienten in der Placebo-Gruppe zeigten hier moderate oder schwere Symptome in der Provokationstestung, in der AR101-Gruppe lag dieser Anteil bei etwa 23 %. Hierbei wurde das relative Risiko in der AR101-Gruppe um bedeutsame und signifikante 63,80 % reduziert.

Die beträchtliche Reduktion der Symptomschwere nach Exposition mit Erdnuss wird auch durch den dosisabhängigen Vergleich der Studienarme deutlich: 72 % aller Probanden aus der AR101 Gruppe zeigten bei der Dosis Erdnussprotein, die zu Studienbeginn noch als nicht toleriert erachtet wurde, zu Studienende keine Symptome mehr.

Diese Ergebnisse werden durch die Daten der einzelnen Symptomorganklassen gestützt: In der AR101-Gruppe war der maximale Symptomschweregrad bei allen Patienten in jeder Organklasse im Vergleich zur Placebo-Gruppe bedeutsam reduziert. Diese zeigte sich ebenfalls sowohl für die gesamte Provokationstestung als auch unter Betrachtung aller Dosen bis 100 mg. Kein Proband tolerierte zu Beginn der Studie 300 mg Erdnussprotein, die meisten zeigten bereits deutlich vor dieser Dosis nicht mehr tolerierte, d. h. vor allem moderate oder schwere Symptome. Nach der Behandlung mit AR101 zeigten 65,91 % der Patienten in der AR101-Gruppe der ITT Population bis zu einer Dosis von 100 mg Erdnussprotein keine Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten 11,63 % der Patienten keine Symptome, der Großteil der Patienten aus dieser Gruppe zeigte milde (44,19 %) bis moderate (34,88 %) Symptome. Im Vergleich dazu lag der Anteil der AR101 behandelten Probanden mit milden Symptomen bei 24,24 %, mit moderaten Symptomen bei 6,82 %.

Zusammenfassung des Endpunktes Reduktion der Symptomschwere

Kinder mit Erdnussallergie leiden unter potenziell schweren allergischen Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss. Diese versehentlichen Expositionen geschehen auch in Deutschland trotz strikter Erdnussvermeidung der Betroffenen. Die Symptomschwere ist dabei nicht vorhersagbar: Auch eine zuletzt milde Reaktion kann bei zukünftigem Kontakt mit Erdnussspuren zu lebensbedrohlichen Situationen führen. Daher ist die Reduktion der Symptomschwere ein zentrales Therapieziel, um die Krankheitslast der Betroffenen zu lindern und ihnen gleichzeitig auch die Angst vor schwereren Reaktionen zu nehmen. Eine derartige bedeutsame Reduktion der Symptomschwere konnte in allen drei Studien ARC003, ARC004 und ARC010 demonstriert werden (Tabelle 4-160).

Tabelle 4-160: Zusammenfassung des Endpunkts Reduktion der Symptomschwere über alle Studien, ITT Population

Reduktion der Symptomschwere	**AR101 n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
Maximale Symptomschwere in allen Dosen der Exit-DBPCFC				
ARC003				
≥ Mild	232 (62,37)	121 (97,58)	0,6391 (0,5878-0,6949)	<0,0001
≥ Moderat	113 (30,38)	86 (69,35)	0,438 (0,361-0,5314)	<0,0001
≥ Schwer	19 (5,11)	13 (10,48)	0,4872 (0,2479-0,9574)	0,0445
ARC010				
≥ Mild	85 (64,39)	43 (100)	0,6439 (0,5672-0,731)	<0,0001
≥ Moderat	30 (22,73)	27 (62,79)	0,362 (0,2451-0,5345)	<0,0001
≥ Schwer	6 (4,55)	7 (16,28)	0,2792 (0,0992-0,7858)	0,0179
ARC004				
Kohorte 1 ≥ Mild ≥ Moderat ≥ Schwer Kohorte 3A ≥ Mild ≥ Moderat ≥ Schwer	30 (29,1%) 20 (19,4%) 2 (1,9%) 7 (26,9%) 1 (3,8%) 0 (0)	-	-	-
Maximale Symptomschwere bis 100 mg der Exit-DBPCFC				
ARC003				

Reduktion der Symptomschwere	**AR101 n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
≥ Mild	114 (30,65)	109 (87,9)	0,3486 (0,2952-0,4117)	<0,0001
≥ Moderat	66 (17,74)	61 (49,19)	0,3607 (0,2719-0,4784)	<0,0001
≥ Schwer	13 (3,49)	5 (4,03)	0,8667 (0,3153-2,3823)	0,7837
ARC010				
≥ Mild	45 (34,09)	38 (88,37)	0,3858 (0,2972-0,5007	<0,0001
≥ Moderat	13 (9,85)	19 (44,19)	0,2229 (0,1204-0,4126)	<0,0001
≥ Schwer	4 (3,03)	4 (9,3)	0,3258 (0,0851-1,2472)	0,1029
Veränderung der max. Symptom-schwere in der MTD des Screenings zum Exit	AR101 Mittelwertsänderung von Screening bis Exit	Placebo Mittelwertsänderung von Screening bis Exit	Hedges' g [95% KI]	p-Wert
ARC003	-1,7568 (0,6651)	-0,6379 (0,9269)	-1,5 (-1,738- -1,262)	<0,0001
ARC010	-1,5243 (0,6545)	-0,7586 (0,9124)	-1,07 (-1,51- -0,64)	<0,0001

MTD: maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg.
Quellen: (143-145)

Da die individuelle symptomauslösende Dosis an Allergen bei Erdnussallergikern aufgrund der Natur der Erkrankung und durch den zusätzlichen Einfluss von Kofaktoren hohen Schwankungen unterliegen kann, ist es entscheidend, die Symptomschwere sowohl dosisabhängig als auch dosisunabhängig für die Betroffenen zu reduzieren. Beide Effekte konnten im Studienprogramm von AR101 erfolgreich demonstriert werden.

Im dosisunabhängigen Vergleich haben mit AR101 behandelte Kinder ein signifikant niedrigeres Risiko für einen höheren Symptomschweregrad als die Kinder der Kontrollgruppe. Beispielhaft wurde etwa das relative Risiko für einen moderaten oder schwereren Symptomschweregrad nach einer Simulation eines versehentlichen Kontakts mit Erdnussallergen statistisch signifikant um 56 % (ARC003: KI 0,36-0,53, p <0,0001) bzw. 64 % (ARC010: KI 0,24-0,53, p <0,0001) reduziert. Bei weiterer Behandlung mit AR101 bis zu insgesamt 2 Jahren lässt sich zudem eine kontinuierliche Verbesserung des Effekts erkennen: In der ARC003-Nachfolgestudie ARC004 wurde der Anteil Probanden mit höheren Symptomschweregraden weiter deutlich reduziert. Dieser positive Effekt trat auf, obwohl der zugrunde liegende verblindete Provokationstest hier im Vergleich zu der Studie ARC004 mit einer zusätzlichen finalen Dosis von 2000 mg Erdnussprotein (kumulativ 4043 mg) durchgeführt wurde.

Diese Ergebnisse werden durch die Daten der einzelnen Symptomorganklassen gestützt: In der AR101-Gruppe war der maximale Symptomschweregrad bei allen Patienten in jeder erhobenen Organklasse (respiratorische Symptome, gastrointestinale Symptome, kardiovaskuläre / neurologische Symptome, allergische Reaktionen der Haut) im Vergleich zur Placebo-Gruppe bedeutsam reduziert (s. Tabelle 4-90 Studie ARC003, Tabelle 4-130 Studie ARC010). Diese zeigte sich ebenfalls sowohl für die gesamte Provokationstestung als auch unter Betrachtung aller Dosen bis 100 mg (Tabelle 4-108 für ARC003, Tabelle 4-148 für ARC010).

Neben der dosisunabhängigen, generellen Reduktion der Symptomschwere konnte im Studienprogramm von AR101 auch eine dosisabhängige Reduktion der Symptomschwere

demonstriert werden. Zu Beginn der Studie mussten alle Probanden gemäß Einschlusskriterien dosislimitierende, d. h. nicht mehr als toleriert eingestufte allergische Symptome nach Kontakt mit einer definierten Dosis Erdnussprotein entwickeln. Diese individuell unterschiedliche Dosis wurde zu Studienende im Rahmen der Exit-*DBPCFC* nochmals getestet. Zum Ende der Studien ARC003 und ARC010 zeigten fast keine der mit AR101 behandelten Probanden bei dieser Dosis Symptome: 95 % ARC003 bzw. 72 % ARC010. In der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Anteil bei 33 % in ARC003 bzw. 32,6 % in ARC010. Über das Hedges'g konnte hier ein signifikanter und bedeutsamer großer Effekt nachgewiesen werden (ARC003: -1,5, KI -1,738 - -1,262, p<0,0001; ARC010: -1,07, KI -1,51 - -0,64, p<0,0001).

Eine Behandlung mit AR101 führt demnach zu einer beträchtlichen Reduktion der Symptomschwere allergischer Reaktion nach Kontakt mit Erdnussallergenen – unabhängig von der Menge an Erdnussprotein. Die Therapie bedeutet daher eine signifikante Verbesserung des Gesundheitszustands unter Erdnussallergie leidender Kinder.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde aufgrund der Unterschiede im Studiendesign der zur Bewertung des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien nicht durchgeführt. Eine detaillierte Rationale zu dieser Vorgehensweise wird in der Methodik unter 4.2.5.3 gegeben.

Übertragbarkeit in den deutschen Versorgungskontext:

Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Die Studien ARC003/ARC004 und ARC010 repräsentieren direkt den europäischen Versorgungskontext, da die Studie ARC010 komplett, und ARC003/ARC004 zum Teil in Europa durchgeführt wurden. Der Anteil deutscher Patienten in der europäischen Studie ARC010 beträgt etwa 16 %. Ein Teil der Patienten der Studie ARC003 sowie alle Patienten der Studie ARC007 wurden im nordamerikanischen Versorgungskontext (USA und Kanada) behandelt und untersucht. Dieser kann als übertragbar angesehen werden, da obwohl die Häufigkeit der Erdnussallergie in den USA im Vergleich zu Europa bzw. Deutschland als höher eingeschätzt wird, die generelle Natur der Krankheit mit großer Wahrscheinlichkeit als weitestgehend unabhängig von regionalen Unterschieden angesehen werden (128-132, 146). Es existieren keine Anzeichen für eine unterschiedliche Ausprägung der Symptome in verschiedenen Regionen, was sich in vergleichbaren Behandlungsleitlinien widerspiegelt (9,

10, 17, 84, 136, 137, 147). Die für Patienten mit Erdnussallergie im Alltag und damit klinisch relevanten Toleranzschwellen an Erdnussprotein basieren auf Einschätzungen des PEI und des CHMP (11, 12) sowie auf einer umfassenden Analyse in der Literatur, die sich auf europäische Daten (insbesondere die Niederlande) stützt (14). Lediglich die ursprüngliche Analyse wurde für die US-Population durchgeführt (16). Die in der *DBPCFC* erfassten Symptome wurden vom G-BA als patientenrelevant und die Klassifikation der Symptomschwere mittels der etablierten PRACTALL Leitlinien als plausibel bezeichnet (1, 2, 8). Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität kann durch die Verwendung objektiver, standardisierter und in der Wissenschaft etablierter Kriterien ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.3 Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-161: Operationalisierung des Endpunkts: Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition

Studie	Operationalisierung
ARC003	***Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC*** Die *DBPCFC* zur Erfassung der Symptomschwere der allergischen Reaktion auf eine Exposition mit Erdnuss wurde wie für den Endpunkt: *Desensibilisierung gegen Erdnuss* beschrieben durchgeführt (siehe 4.3.1.3.1.1). In der *DBPCFC* wurde jeder Patient auf das Tolerieren konsekutiver Einzeldosen an Erdnussprotein oder Placebo gemäß PRACTical ALLergy (PRACTALL, Verbund EAACI und AAAAI) Leitlinien getestet (8). Die Symptomschwere wurde anhand der Unterteilung der Schweregrade mittels PRACTALL Leitlinien erfasst (8): 0-Keine, 1-Mild, 2-Moderat, 3-Schwer oder höher (siehe 4.3.1.3.1.1, Tabelle 4-38). Durchführung und Bestimmung der Symptomschwere mittels *DBPCFC* sind in der Operationalisierung des Endpunktes „Desensibilisierung gegen Erdnuss“ (siehe 4.3.1.3.1.1) im Detail beschrieben. Die Analyse der Symptomfreiheit innerhalb der *DBPCFC* wurde post-hoc nach dem Beratungsgespräch mit dem G-BA definiert (2). ***Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-DBPCFC*** Da das Erreichen einer Toleranzschwelle von 100 mg Erdnussprotein in der Fachliteratur als für den Alltag relevant angesehen wird (13-16) (s. 4.2.5.2) und der G-BA neben der Symptomreduktion auch das Erreichen von Symptomfreiheit als patientenrelevant ansieht, wurde zusätzlich zu der oben beschriebenen Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (inkl. 1000 mg) der Exit-*DBPCFC* außerdem die Symptomfreiheit bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* untersucht. Durchführung und Bestimmung der Symptomschwere mittels *DBPCFC* sind in der Operationalisierung des Endpunktes „Desensibilisierung gegen Erdnuss“ (siehe 4.3.1.3.1.1) im Detail beschrieben. Der Anteil Patienten, der die Simulation der Erdnussexposition bis 100 mg symptomfrei überstand, wurde zwischen den Behandlungsarmen verglichen. Diese Operationalisierung wurde post-hoc nach dem Beratungsgespräch mit dem G-BA definiert (2). ***Analysepopulation und Imputationsmethoden*** Die Analyse wurde in der pädiatrischen Teilgruppe (4 - 17 Jahre) der ITT-Population durchgeführt. Die *DBPCFC*-Werte der Patienten, die die Exit-*DBPCFC* nicht durchführten, wurden auf die folgende Weise imputiert: Probanden, die keine Exit-*DBPCFC* durchliefen, erhielten den Wert ihrer Screening-*DBPCFC.* Als Sensitivitätsanalyse wurde die Analyse in der Completer-Population dargestellt. Diese umfasste alle Patienten, die die Studie mit einer auswertbaren Exit-*DBPCFC* abschlossen. Zur Kalkulation des relativen Risikos (RR) bei Zellen mit Nullwerten, wurde bei der Berechnung zu allen Zellen (a, b, c, d) 0,5 addiert.

Studie	Operationalisierung
	Zur Einhaltung der statistischen Anforderungen des G-BA und des IQWiG, wurden Teile der Analysen post-hoc durchführt. Diese sind mit den entsprechenden Quellen gekennzeichnet.
ARC004	Operationalisierung wie in ARC003
ARC010	Operationalisierung wie in ARC003

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-162: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARC003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC004	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARC003 und ARC010 sind randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studien. Die Reduktion der Symptomschwere bei allergischen Reaktionen auf Erdnuss wurde mittels doppelt-verblindeter, Placebo-kontrollierter, Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*), dem Goldstandard zur Imitation einer Nahrungsmittelexposition, erfasst. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Nach Einnahme der jeweiligen Dosis wurden auftretende Symptome direkt vom Patienten sowie final vom verblindeten Studienarzt beurteilt, der nicht direkt an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war. Die Screening und Exit-*DBPCFC* eines Patienten sollten, falls möglich, vom selben verblindeten Studienarzt überwacht werden. Außerdem wurde für die Analyse das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Die Completer-Population wurde für eine Sensitivitätsanalyse herangezogen. Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die eine Verzerrung der Ergebnisse vermuten lassen. Das Verzerrungspotential wird daher für ARC003 und ARC010 als niedrig eingeschätzt.

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. Die Reduktion der Symptomschwere wurde allerdings, analog zu allen zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien, mittels einer doppelt-verblindeten, Placebo-kontrollierten Nahrungsmittelprovokation, einer *DBPCFC*, untersucht. Eine *DBPCFC* ist der etablierte Goldstandard zur Imitation einer Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen: Placebo-kontrolliert und für alle Teilnehmer und Prüfer verblindet. Außerdem wurde für die Analyse das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Daher wird das Verzerrungspotential trotz des unverblindeten Studiendesigns von ARC004 hinsichtlich des individuellen Endpunkts Reduktion der Symptomschwere als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition (*DBPCFC*) in der Studie ARC003

Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC003

Zu Beginn der Studie ARC003 tolerierte kein Proband 100 mg Erdnussprotein: In der Simulation einer versehentlichen Exposition mit bis zu 3 - 4 Erdnüssen (1000 mg Erdnussprotein) zeigten demnach alle Probanden deutliche Symptome, die vom Patienten und Prüfarzt nicht mehr als toleriert eingestuft wurden. Nach Abschluss der Studie wurde diese Provokationstestung wiederholt. Einen versehentlichen Kontakt mit Erdnuss-Allergenen symptomfrei zu überstehen ist für betroffenen Kinder mit Erdnussallergie und deren Familien von entscheidender Bedeutung und grundsätzlich patientenrelevant.

Tabelle 4-163: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen		372	124			
	Ja	140 (37,63)	3 (2,42)	0,3522 (0,2601-0,4442)	24,3391 (7,5952-77,9959)	15,5556 (5,0479-47,9357)
	Nein	232 (62,37)	121 (97,58)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-163 ist der Anteil der Patienten in der Studie ARC003 aufgeführt, welcher in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* symptomfrei blieb. Die Daten von 372/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 124/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe konnten in der ITT-Population verwendet werden. 37,63 % der Patienten aus der AR101-Gruppe in der ITT Population zeigten in allen Dosen bis einschließlich der finalen Dosis von umgerechnet etwa 3 - 4 Erdnüssen (1000 mg Erdnussprotein) keine Symptome. Da die Dosierungen nacheinander gegeben wurden, entsprach die kumulative Menge 8 - 9 Erdnüssen (2043 mg). In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 2,42 % Das relative Risiko in der Simulation einer versehentlichen Exposition mit bis zu 3 - 4 Erdnüssen symptomfrei zu bleiben, wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 15,56-fache erhöht (95 %- KI = [5,0479; 47,9357]).

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-164: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen; Completer-Population		296	116			
	Ja	140 (47,30)	3 (2,6)	0,4471 (0,3449-0,5493)	33,8034 (10,502-108,8048)	18,2883 (5,9474-56,2369)
	Nein	156 (52,70)	113 (97,4)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-164 zeigt den Anteil der Patienten in der Studie ARC003, welcher in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* symptomfrei blieb, wobei hier nur die Patienten betrachtet wurden, welche die Studie vollständig beendeten (=Completer-Population). Die Daten von 296/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 116/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden in der Completer-Population verwendet. 47,30 % der Patienten aus dem AR101-Arm zeigten in allen Dosen bis zur finalen Dosis keine Symptome. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 2,60 % Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 18,29-fache erhöht (95 %- KI = [5,9474; 56,2369]).

Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC003

Tabelle 4-165: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg		372	124			
	Ja	258 (69,35)	15 (12,1)	0,5726 (0,4715-0,6737)	16,4456 (9,18-29,4617)	5,7333 (3,5504-9,2585)
	Nein	114 (30,65)	109 (87,9)			
	p*	<0,0001		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-165 ist der Anteil der Patienten in der Studie ARC003 aufgeführt, welcher bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* symptomfrei blieb. In der ITT-Population konnten die Daten von 372/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 124/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe verwendet werden. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). 69,35 % der Patienten aus der AR101-Gruppe in der ITT Population zeigten bis einschließlich 100 mg keine Symptome. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 12,10 %. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche eine Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um das 5,73-fache erhöht (95 %- KI = [3,5504; 9,2585]).

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-166: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC003); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg; Completer-Population		296	116			
	Ja	258 (87,16)	15 (12,93)	0,7423 (0,6408-0,8438)	45,7158 (24,096-86,7338)	6,7405 (4,1951-10,8305)
	Nein	38 (12,84)	101 (87,07)			
	p*	<0,0001		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test						

**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)

Die Tabelle 4-166 zeigt den Anteil der Patienten in der Studie ARC003, welcher bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* symptomfrei blieb. Hierbei wurden nur die Patienten betrachtet, welche die Studie ARC003 vollständig durchliefen. In dieser Population konnten die Daten von 296/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 116/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe verwendet werden. 87,16 % der Patienten aus der AR101-Gruppe in der ITT Population zeigten bis einschließlich 100 mg keine Symptome. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 12,93 %. Zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde das relative Risiko bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche eine Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um das 6,74-fache erhöht (95 %- KI = [4,1951; 10,8305]).

Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition (DBPCFC) in der Studie ARC004

Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC in der Studie ARC004

Tabelle 4-167: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen bis einschließlich 2000 mg (Studie ARC004)

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen		112	31
	Ja	51 (45,5)	18 (58,1)
	Nein	61 (54,5)	13 (41,9)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-167 ist der Anteil der Patienten in der Studie ARC004 aufgeführt, welcher in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* zu Studienende symptomfrei blieb. Im Vergleich zur Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC003 (bis maximal 1000 mg als finale Einzeldosis) wurde zu Studienende von ARC004 eine weitere zusätzliche Dosis von 2000 mg getestet, sodass die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar sind. Die Daten von 112/112 Patienten aus der Kohorte 1 und von 31/31 Patienten aus der Kohorte 3A konnten in der ITT-Population verwendet werden. Bei 45,5 % der Patienten aus der Kohorte 1 (28 Wochen nach Ende von ARC003) wurden in allen Dosen bis einschließlich der finalen Dosis von 2000 mg Erdnussprotein keine Symptome festgestellt. In der Kohorte 3A waren es nach 56 Wochen weiterer Behandlung mit AR101 58,1 % der Patienten. Kumulativ gesehen tolerierten diese Patienten 4043 mg Erdnussprotein, also bis zu 16 Erdnüsse, ohne Symptome zu zeigen.

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-168: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen bis einschließlich 2000 mg (Studie ARC004), Completer-Population

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen: Completer-Population		103	26
	Ja	51 (49,5)	18 (69,2)
	Nein	52 (50,5)	8 (30,8)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-168 zeigt den Anteil der Patienten in der Studie ARC004, welcher in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* zu Studienende symptomfrei blieb, wobei nur die Completer-Population betrachtet wurde. Im Vergleich zur Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC003 wurde zu Studienende von ARC004 eine zusätzliche Dosis von 2000 mg getestet, sodass die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar sind. Die Daten von 103/112 Patienten aus der Kohorte 1 sowie von 26/31 Patienten aus der Kohorte 3A konnten in dieser Population verwendet werden. 49,5 % der Patienten aus der Kohorte 1 zeigten in allen Dosen bis einschließlich der finalen Dosis von 2000 mg Erdnussprotein keine Symptome. In der Kohorte 3A waren es 69,2 % der Patienten.

Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition (*DBPCFC*) in der Studie ARC010

Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC in der Studie ARC010

Tabelle 4-169: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen		132	43			
	Ja	52 (39,39)	0 (0)	0.3939 (0,2367-0,5512)		34,737 (2,19-551,034)
	Nein	80 (60,61)	43 (100)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-169 ist der Anteil der Patienten in der Studie ARC010 dargestellt, welcher in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* symptomfrei blieb. Von 132/132 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 43/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe konnten in der ITT-Population die Daten verwendet werden. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). In der Screening-*DBPCFC* der Studie ARC010 blieb kein Proband symptomfrei, alle Probanden mussten gemäß Einschlusskriterien bei spätestens 300 mg Erdnussprotein dosislimitierende Symptome entwickeln (=nicht toleriert). Bei einem Großteil der Probanden war dies allerdings deutlich früher der Fall (s. Tabelle 4-63). 39,39 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten in allen Dosen bis einschließlich der finalen Dosis von umgerechnet etwa 3 - 4 Erdnüssen (1000 mg Erdnussprotein) keine Symptome auf. Das entspricht einer kumulativen Menge von etwa 8 - 9 Erdnüssen (2043 mg Erdnussprotein). In der Placebo-Gruppe schaffte es keiner der Patienten. Das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit in der Simulation einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss im Alltag symptomfrei zu bleiben, wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 34,74-fache erhöht (95 %- KI = [2,19; 551,034]).

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-170: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen; Completer-Population		106	40			
	Ja	52 (49,06)	0 (0)	0,4906 (0,3164-0,6647)	-	40,2336 (2,5422-636,7422)
	Nein	54 (50,94)	40 (100)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-140 zeigt den Anteil der Patienten in der Studie ARC010, welcher in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* symptomfrei blieb, wobei hier nur die Patienten betrachtet wurden, welche die Studie vollständig beendeten (= Completer-Population). Die Daten von 106/132 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 40/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden in der Completer-Population verwendet. 49,06 % der Patienten aus dem AR101-Arm zeigten in allen Dosen bis zur finalen Dosis keine Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten alle Patienten Symptome bis zur finalen Dosis Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 40,23-fache erhöht (95 %- KI = [2,5422; 636,7422]).

Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC010

Tabelle 4-171: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg		132	43			
	Ja	89 (67,42)	6 (13,95)	0,5347 (0,3633-0,7061)	12,7636 (5,0045-32,5522)	4,8321 (2,2788-10,2463)
	Nein	43 (32,58)	37 (86,05)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-141 ist der Anteil der Patienten in der Studie ARC010 dargestellt, welcher bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* symptomfrei blieb. Von 132/132 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 43/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe konnten in der ITT-Population die Daten verwendet werden. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). In der Screening-*DBPCFC* mussten alle Patienten gemäß Einschlusskriterien bei spätestens 300 mg Erdnussprotein dosislimitierende Symptome entwickeln (=nicht toleriert). 67,42 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein keine Symptome auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil an Patienten bei 13,95 %. Das relative Risiko bei einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss im Alltag symptomfrei zu bleiben, wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 4,83-fache erhöht (95 %- KI = [2,2788; 10,2463]).

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-172: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC010); Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg; Completer-Population		106	40			
	Ja	89 (83,96)	6 (15)	0,6896 (0,5162-0,8630)	29,6667 (10,7931-81,5439)	5,5975 (2,6643-11,7599)
	Nein	17 (16,04)	34 (85)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-142 ist der Anteil der Patienten in der Studie ARC010 dargestellt, welcher bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* symptomfrei blieb, wobei hier nur die Completer-Population betrachtet wird. Von 106/132 Patienten aus dem AR101-Arm und von 40/43 Patienten aus dem Placebo-Arm konnten in der Completer-Population die Daten verwendet werden. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). Alle Patienten entwickelten laut Einschlusskriterien bei spätestens 300 mg Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* dosislimitierende Symptome (=nicht toleriert). 83,96 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein keine Symptome auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil an Patienten bei 15 %. Das relative Risiko bei einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss im Alltag symptomfrei zu bleiben, wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 5,6-fache erhöht (95 %- KI = [2,6643; 11,7599]).

Zusammenfassung des Endpunktes Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition (*DBPCFC*)

Derzeit existiert keine effektive Therapie für Patienten mit Erdnussallergie: Der Versorgungsstandard kombiniert lediglich eine strikte Vermeidung von Erdnuss-Allergenen mit dem Mitführen eines Adrenalin-Injektors zur Behandlung allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt. Dass dennoch versehentliche Expositionen mit Erdnussspuren und mitunter schwere allergische Reaktionen im Alltag auftreten, verdeutlicht die ungenügende Situation für Betroffene und deren Familien. Da diese versehentlichen Expositionen nicht komplett vermeidbar sind, ist es für Erdnussallergiker von zentraler Bedeutung, nach Kontakt mit Erdnuss-Allergenen bei einer derartigen Situation symptomfrei zu bleiben. Auf diese Weise wird nicht nur die Krankheitslast reduziert, sondern auch die Angst vor lebensbedrohlichen Reaktionen kann gelindert werden. Daher wurde mittels einer *DBPCFC*, dem Goldstandard zur Simulation einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, der Anteil Probanden erhoben, welcher nach Behandlung über die gesamte Testung bis kumulativ 2043 mg Erdnussprotein (etwa 8 - 9 Erdnüsse) symptomfrei blieb. Zu Studienbeginn von ARC003 und ARC010 mussten alle Probanden bei diesem Test dosislimitierende (= als nicht toleriert erachtete) Symptome entwickeln.

Tabelle 4-173: Zusammenfassung der Ergebnisse Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition (*DBPCFC*) über alle Studien, ITT Population

Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition	**AR101 n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
Symptomfreiheit in allen Dosen der DBPCFC				
ARC003	140 (37,63)	3 (2,42)	15,5556 (5,0479-47,9357)	<0,0001
ARC010	52 (39,39)	0 (0)	34,737 (2,19-551,034)	<0,0001
ARC004 - Kohorte 1 - Kohorte 3A	 51 (45,5) 18 (58,1)	-	-	-
Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der DBPCFC				
ARC003	258 (69,35)	15 (12,1)	5,7333 (3,5504-9,2585)	<0,0001
ARC010	89 (67,42)	6 (13,95)	4,8321 (2,2788-10,2463)	<0,0001
Quellen: (143-145)				

In beiden Studien ARC003 und ARC010 konnte die Wahrscheinlichkeit, einen versehentlichen Kontakt mit Erdnussprotein ohne allergische Symptome zu überstehen, durch die Behandlung mit AR101 erheblich verbessert werden. Nach etwa 9 Monaten Behandlung in der Studie ARC010 bzw. nach etwa einem Jahr Behandlung in der Studie ARC003 lag das relative Risiko auf einen Symptomfreiheit bei einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss bis einschließlich einer Dosis von 1000 mg Erdnussprotein (3 - 4 Erdnüsse) statistisch signifikant bei 15,56 (KI: 5,0479-47,9357, p<0,0001) bzw. 34,737 (KI: 2,19-551,034, p<0,0001) (Tabelle 4-160). Zu Studienbeginn von ARC003 und ARC010 mussten alle Probanden bei diesem Test bei spätestens der 100 mg bzw. der 300 mg Dosis Erdnussprotein dosislimitierende (= als nicht toleriert erachtete) Symptome entwickeln.

In der Studie ARC004 wurden die Probanden nach Abschluss der Studie ARC003 für weitere 28 bzw. 56 Wochen mit AR101 behandelt. Auch hier wurde zu Studienende eine *DBPCFC* als Simulation einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss durchgeführt. Im Vergleich zur Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC003 (bis maximal 1000 mg als finale Einzeldosis) wurde zu Studienende von ARC004 allerdings eine weitere zusätzliche Dosis von 2000 mg getestet, sodass die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar sind. Dennoch zeigt sich ein positiver Effekt bei Betrachtung der Langzeiteffekte über 24 Monate: 58,1 % der Probanden blieben auch in der erweiterten *DBPCFC* komplett symptomfrei (s. Tabelle 4-173). Diese Ergebnisse verdeutlichen den erhaltenden und verstärkenden Therapieeffekt einer Behandlung mit AR101.

Versehentlichen Expositionen mit Erdnuss-Allergen treten trotz strikter und mühsamer Vermeidungsstrategien im Alltag auf und können mitunter zu unberechenbaren lebensbedrohlichen allergischen Reaktionen führen. Für Erdnussallergiker ist es daher von zentraler Bedeutung, bei einer derartigen Situation symptomfrei zu bleiben. AR101 ermöglicht den Patienten nun erstmals Zugang zu einer Therapie, die diesen therapeutischen Bedarf signifikant und bedeutsam adressiert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde aufgrund der Unterschiede im Studiendesign der zur Bewertung des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien nicht durchgeführt. Eine detaillierte Rationale zu dieser Vorgehensweise wird in der Methodik unter 4.2.5.3 gegeben.

Übertragbarkeit in den deutschen Versorgungskontext:

Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Die Studien ARC003/ARC004 und ARC010 repräsentieren direkt den europäischen Versorgungskontext, da die Studie ARC010 komplett, und ARC003/ARC004 zum Teil in Europa durchgeführt wurden. Der Anteil deutscher Patienten in der europäischen Studie ARC010 beträgt etwa 16 %. Ein Teil der Patienten der Studie ARC003 sowie alle Patienten der Studie ARC007 wurden im nordamerikanischen Versorgungskontext (USA und Kanada) behandelt und untersucht. Dieser kann als übertragbar angesehen werden, da obwohl die Häufigkeit der Erdnussallergie in den USA im Vergleich zu Europa bzw. Deutschland als höher eingeschätzt wird, die generelle Natur der Krankheit mit großer Wahrscheinlichkeit als weitestgehend unabhängig von regionalen Unterschieden angesehen werden (128-132, 146). Es existieren keine Anzeichen für eine unterschiedliche Ausprägung der Symptome in verschiedenen Regionen, was sich in vergleichbaren Behandlungsleitlinien widerspiegelt (9, 10, 17, 55, 84, 136, 137). Die für Patienten mit Erdnussallergie im Alltag und damit klinisch relevanten Toleranzschwellen an Erdnussprotein basieren auf Einschätzungen des PEI und des CHMP (11, 12) sowie auf einer umfassenden Analyse in der Literatur, die sich auf europäische Daten (insbesondere die Niederlande) stützt (14). Lediglich die ursprüngliche Analyse wurde für die US-Population durchgeführt (16). Die in der *DBPCFC* erfassten Symptome wurden vom G-BA als patientenrelevant und die Klassifikation der Symptomschwere mittels der etablierten PRACTALL Leitlinien als plausibel bezeichnet (1, 2, 8). Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität kann durch die Verwendung objektiver, standardisierter und in der Wissenschaft etablierter Kriterien ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.4 Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC* – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-174: Operationalisierung des Endpunkts: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC*

Studie	Operationalisierung
ARC003	***Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Exit-DBPCFC im Vergleich zur Screening-DBPCFC*** Vor Beginn der Behandlung wurde die individuelle Toleranzschwelle der Patienten mittels Screening-*DBPCFC* eingeschätzt (siehe 4.3.1.3.1.1). Nach Abschluss der Behandlung wurde diese Einschätzung in einer Exit-*DBPCFC* wiederholt. Die Anzahl und der Prozentsatz der Probanden, die Adrenalin als Rettungsmedikation während der jeweiligen Screening und Exit-*DBPCFC* erhielten, wurden nach Art der Provokation (Erdnuss oder Placebo) und Behandlungsgruppe erhoben. Auf Basis dieser Daten wurde der Exakte Test nach Fisher durchgeführt, um auf eine signifikante Behandlungsdifferenz zu testen. Des Weiteren wurde ein logistisches Regressionsmodell erstellt, um den Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Adrenalin bei der Screening- und Exit-*DBPCFC* zu beurteilen. Die Verwendung von Adrenalin während der Exit-*DBPCFC* wurde hinsichtlich des Behandlungsarms, der Verwendung während der Screenings-*DBPCFC*, und der Interaktion beider Aspekte modelliert. Das Odds Ratio wurde für die Verwendung von Adrenalin während der Exits-*DBPCFC* für den Behandlungseffekt mit 95 % Konfidenzintervall (AR101 vs. Placebo) nach Verwendung von Adrenalin bei der Screening-*DBPCFC* berechnet. Das Odds Ratio wurde für die Verwendung von Adrenalin während der Exits-*DBPCFC* für die Verwendung von Adrenalin mit 95 % Konfidenzintervall (ja vs. nein) nach Verwendung von Adrenalin bei der Screening-*DBPCFC* berechnet. Die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation bei der Exit-*DBPCFC* (ja vs. nein) wurde hinsichtlich der Erdnuss-*DBPCFC* ebenfalls nach Dosierung zusammengefasst. Die Behandlungsgruppen wurden mit Hilfe von Cochran-Mantel-Haenszel-Tests mit gleichmäßig verteilten Ergebnissen (Reihenmittelwertdifferenzen) verglichen. ***Analysepopulation und Imputationsmethoden*** Die Analyse wurde in der pädiatrischen Teilgruppe (4 - 17 Jahre) der ITT-Population durchgeführt. Die *DBPCFC*-Werte der Patienten, die die Exit-*DBPCFC* nicht durchführten, wurden auf die folgende Weise imputiert: Probanden, die keine Exit-*DBPCFC* durchliefen, erhielten den Wert ihrer Screening-*DBPCFC*. Als Sensitivitätsanalyse wurde die Analyse in der Completer-Population dargestellt. Diese umfasste alle Patienten, die die Studie mit einer auswertbaren Exit-*DBPCFC* erfolgreich abschlossen. Zur Kalkulation des relativen Risikos (RR) bei Zellen mit Nullwerten, wurde bei der Berechnung zu allen Zellen (a, b, c, d) 0,5 addiert. Zur Einhaltung der statistischen Anforderungen des G-BA und des IQWiG, wurden Teile der Analysen post-hoc durchführt. Diese sind mit den entsprechenden Quellen gekennzeichnet.
ARC004	Operationalisierung wie in ARC003
ARC010	Operationalisierung wie in ARC003

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-175: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARC003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC004	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARC003 und ARC010 sind randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. In der doppelt-verblindeten, Placebo-kontrollierten Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*), dem Goldstandard zur Imitation einer Nahrungsmittelexposition, wurde die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation als zur Behandlung etwaiger allergischer Symptome erfasst. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Nach Einnahme der jeweiligen Dosis wurden auftretende Symptome direkt vom Patienten sowie final vom verblindeten Studienarzt beurteilt, der nicht direkt an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war. Die Screening und Exit-*DBPCFC* eines Patienten sollten, falls möglich, vom selben verblindeten Studienarzt überwacht werden. Außerdem wurde für die Analyse das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Die Completer-Population wurde für eine Sensitivitätsanalyse herangezogen. Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die eine Verzerrung der Ergebnisse vermuten lassen. Das Verzerrungspotential wird daher für ARC003 und ARC010 als niedrig eingeschätzt.

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. Die *Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC* wurde allerdings, analog zu allen zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien,

mittels einer doppelt-verblindeten, Placebo-kontrollierten Nahrungsmittelprovokation, einer *DBPCFC*, untersucht. Eine *DBPCFC* ist der etablierte Goldstandard zur Imitation einer Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen: Placebo-kontrolliert und für alle Teilnehmer und Prüfer verblindet. Außerdem wurde für die Analyse das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Daher wird das Verzerrungspotential trotz des unverblindeten Studiendesigns von ARC004 hinsichtlich des individuellen Endpunkts *Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC* als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC* in der Studie ARC003

Tabelle 4-176: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* / Erdnusschallenge		372	124			
	Ja	153 (41,13)	71 (57,26)	-0,1613 (-0,2624- -0,0601)	0,5215 (0,3456- 0,7869)	0,7183 (0,5912- 0,8727)
	Nein	219 (58,87)	53 (42,74)			
	p*	0,0018		0,587		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die verblindeten Erdnuss- und Placebo-Provokationen der *DBPCFC* wurden an getrennten Tagen und in zufälliger Reihenfolge durchgeführt. Die Tabelle 4-176 zeigt den Anteil der Patienten in der Studie ARC003, welcher in Erdnussprovokation der Screening-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation verabreicht bekam. In der Screening-*DBPCFC* erhielten 41,13 % der Patienten aus der AR101-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 57,26 % der Patienten. In der Placebo-Challenge benötigte ein Patient aus der AR101-Gruppe und kein Patient aus der Placebo-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC*.

Tabelle 4-177: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* / Erdnusschallenge		372	124			
	Ja	28 (7,53)	62 (50)	-0,4247 (-0,5031- -0,3464)	0,0814 (0,0483- 0,1372)	0,1505 (0,1012- 0,2240)
	Nein	344 (92,47)	62 (50)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-177 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 dargestellt, welcher in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation erhalten hat, wobei nur die Erdnuss Challenge betrachtet wird. In der ITT-Population konnten die Daten von 372/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 124/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe verwendet werden. 7,53 % der Patienten aus der AR101-Gruppe bekamen in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation, 92,47 % erhielten kein Adrenalin. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-DBCFC erhielt, bei genau 50,00 %. Das relative Risiko, bei einer Simulation einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss-Allergenen auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation angewiesen zu sein, wurde statistisch signifikant um 84,95 % reduziert (95 %- KI = [0,1012;0,2240]).

In der Placebo-Challenge wurde ein Patient aus der AR101-Gruppe und kein Patient aus der Placebo-Gruppe in der Exit-*DBPCFC* mit Adrenalin als Notfallmedikation behandelt.

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-178: Sensitivitätsanalyse zur Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der *DBPCFC* in der Studie ARC003 (Completer Population, 4 - 17 Jahre)

	AR101 (N = 296)	Placebo (N = 116)	Odds Ratio (95 % KI) p-Wert
Anteil Patienten, der bei der Screening-*DBPCFC* mit Adrenalin als Notfallmedikation behandelt wurde			
Placebo			
Nein	296 (100,0 %)	116 (100,0 %)	

	AR101 (N = 296)	Placebo (N = 116)	Odds Ratio (95 % KI) p-Wert
Ja	0	0	
Erdnuss			
Nein	189 (63,9 %)	73 (62,9 %)	
Ja	107 (36,1 %)	43 (37,1 %)	
Anteil Patienten, der bei der Exit-*DBPCFC* mit Adrenalin als Notfallmedikation behandelt wurde			
Placebo			
Nein	293 (99,0 %)	116 (100,0 %)	
Ja	1 (0,3 %)	0	
Erdnuss			
Nein	268 (90,5 %)	54 (46,6 %)	
Ja	28 (9,5 %)	62 (53,4 %)	
Anteil, der auch in der Screening-DBPCFC mit Adrenalin behandelt wurde (Erdnuss)	17 (15,9 %)	35 (81,4 %)	0,04 (0,02, 0,11) <0,0001
Anteil, der in der Screening-DBPCFC **nicht** Adrenalin behandelt wurde (Erdnuss)	11 (5,8 %)	27 (37,0 %)	0,11 (0,05, 0,23) <0,0001
Odds Ratio für die Verwendung von Adrenalin / Keine Verwendung von Adrenalin, (95 % KI), p-Wert	3,06 (1,37, 6,8) 0,0062	7,45 (3,02, 18,39) <0,0001	
Odds Ratios, 95 % Konfidenzintervalle und p-Werte basieren auf einem logistischen Regressionsmodell unter Einbeziehung der Behandlungsgruppe, der Verwendung von Adrenalin bei der Screening-*DBPCFC* und der Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Adrenalinverwendung mittels Wald-Konfidenzintervallen. Quelle: (4)			

Die verblindeten Erdnuss- und Placebo-Provokationen der *DBPCFC* wurden an getrennten Tagen und in zufälliger Reihenfolge durchgeführt. Bei den Probanden im Alter von 4 bis 17 Jahren in der Completer-Population (d.h. Probanden, die die Erdnuss-Provokation in der Exit-*DBPCFC* absolvierten) verwendete in beiden Behandlungsgruppen kein Proband Adrenalin als Rettungsmedikament während der Placebo-Provokation in der Screening *DBPCFC*. Darüber hinaus war der Anteil Probanden, der mit Adrenalin als Rettungsmedikation während der Erdnuss-Provokation behandelt werden musste in beiden Behandlungsgruppe vergleichbar (36,1 % AR101 und 37,1 % Placebo).

In der Exit-*DBPCFC* war der Anteil Probanden, der nach der Einnahme von Erdnuss mit Adrenalin behandelt werden musste in der AR101 Gruppe deutlich gesunken (AR101: 36,1 % auf 9,5 %), während er in der Placebo-Gruppe anstieg (Placebo: 37,1 % auf 53,4 %).

Von allen Probanden, die in der Screening-*DBPCFC* mit Erdnuss Adrenalin verwendeten, verwendeten 15,9 % der Probanden in der AR101-Gruppe gegenüber 81,4% in der Placebo-Gruppe bei der Exit-*DBPCFC* mit Erdnuss Adrenalin als Rettungsmedikament (Odds Ratio 0,04 [95% KI: 0,02, 0,11]). Von den Probanden, die in der Screening-*DBPCFC* bei Erdnuss kein Adrenalin verwendeten, verwendeten 5,8 % der Probanden in der AR101-Gruppe im Vergleich zu 37,0 % in der Placebo-Gruppe Adrenalin als Rettungsmedikament während der Exit-*DBPCFC* mit Erdnuss (Odds Ratio 0,11 [95% KI: 0,05, 0,23]).

Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC* in der Studie ARC004

Tabelle 4-179: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge (Studie ARC004)

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* / Erdnusschallenge		112	31
	Ja	24 (21,4)	1 (3,2)
	Nein	88 (78,6)	30 (96,8)
Quelle: (144)			

Die verblindeten Erdnuss- und Placebo-Provokationen der *DBPCFC* wurden an getrennten Tagen und in zufälliger Reihenfolge durchgeführt. Die Tabelle 4-179 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC004, welcher in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation erhalten hat, wobei nur die Erdnuss Challenge betrachtet wird. In der Studie ARC004 wurde die *DBPCFC* der Studie ARC003 um eine weitere zusätzliche Dosis von 2000 mg erweitert, sodass die Ergebnisse nur bedingt extrapolierbar und vergleichbar sind. In der ITT-Population konnten die Daten von 112/112 Patienten aus der Kohorte 1 sowie von 31/31 Patienten aus der Kohorte 3A verwendet werden. 21,4 % der Patienten aus der Kohorte 1 (nach 28 Wochen) erhielten in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation, in der Kohorte 3A (nach 56 Wochen) lag dieser Anteil der Patienten bei 3,2 %.

In der Placebo-Challenge wurde kein Patient mit Adrenalin als Notfallmedikation in der *DBPCFC* behandelt.

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-180: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge (Studie ARC004); Completer-Population

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* / Erdnusschallenge; Completer-Population		103	26
	Ja	24 (23,3)	1 (3,8)
	Nein	79 (76,7)	25 (96,2)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-180 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC004 dargestellt, welcher in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation verwendet hat, in der Completer Population. Die Studie ARC004 wurde in der *DBPCFC* um eine weitere zusätzliche Dosis von 2000 mg Erdnussprotein erweitert, sodass die Ergebnisse nur bedingt extrapolierbar und vergleichbar sind. Die Daten von 103/112 Patienten aus der Kohorte 1 und von 26/31 Patienten aus der Kohorte 3A wurden in dieser Population verwendet. 23,3 % der Patienten aus der Kohorte 1 (nach 28 Wochen Folgebehandlung) verwendeten in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation, in der Kohorte 3A (nach 56 Wochen Folgebehandlung) war dieser Anteil der Patienten bei 3,80 %.

Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC* in der Studie ARC010

Tabelle 4-181: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* / Erdnusschallenge		132	43			
	Ja	29 (21,97)	10 (23,26)	-0,0129 (-0,1561-0,1304)	0,9291 (0,4097-2,1069)	0,9447 (0,5026-1,7756)
	Nein	103 (78,03)	33 (76,74)			
	p*	0,8603		0,0437		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die verblindeten Erdnuss- und Placebo-Provokationen der *DBPCFC* wurden an getrennten Tagen und in zufälliger Reihenfolge durchgeführt. In der Tabelle 4-181 wird der Anteil der Patienten in der Studie ARC0010 dargestellt, welcher in der Erdnussprovokation der Screening-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekam. 21,97 % der Patienten aus dem AR101-Arm erhielten in der Screening-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation. Im Placebo-Arm lag dieser Anteil der Patienten bei 23,26. In der Placebo-Challenge benötigte kein Patient aus beiden Behandlungsarmen Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC*.

Tabelle 4-182: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* / Erdnusschallenge		132	43			
	Ja	3 (2,27)	7 (16,28)	-0,1401 (-0,2199- -0,0602)	0,1196 (0,0294- 0,486)	0,1396 (0,0377- 0,5164)
	Nein	129 (97,73)	36 (83,72)			
	p*	0,0023		0,4331		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-182 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 auf, welcher in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation erhalten hat, wobei die Erdnuss Challenge betrachtet wird. In der ITT-Population wurden die Daten von 132/132 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 43/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe verwendet. 2,27 % der Patienten aus der AR101-Gruppe bekamen in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation, 97,73 % erhielten keines. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-DBCFC erhielt, bei 16,28 %. Das relative Risiko, bei einer Simulation einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss-Allergenen auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation angewiesen zu sein, wurde statistisch signifikant um 86,04 % reduziert (95 %- KI = [0,0377;0,5164]).

In der Placebo-Challenge wurde kein Patient aus der AR101-Gruppe und der Placebo-Gruppe in der Exit-*DBPCFC* mit Adrenalin als Notfallmedikation behandelt.

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-183: Sensitivitätsanalyse zur Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der *DBPCFC* in der Studie ARC010 (Completer Population).

	AR101 (N = 106)	Placebo (N = 40)	Odds Ratio (95 % KI) p-Wert
Anteil Patienten, der bei der Screening-*DBPCFC* mit Adrenalin als Notfallmedikation behandelt wurde			
Placebo			
Nein	106 (100 %)	40 (100 %)	
Ja	0	0	
Erdnuss			
Nein	84 (79,2 %)	32 (80,0 %)	
Ja	22 (20,8 %)	8 (20,0 %)	
Anteil Patienten, der bei der Exit-*DBPCFC* mit Adrenalin als Notfallmedikation behandelt wurde			
Placebo			
Nein	106 (100 %)	40 (100 %)	
Ja	0	0	
Erdnuss			
Nein	103 (97,2 %)	33 (82,5 %)	
Ja	3 (9,5 %)	7 (17,5 %)	
Anteil, der auch in der Screening-DBPCFC mit Adrenalin behandelt wurde (Erdnuss)	*0 (0 %)*	*5 (62,5 %)*	<0,001 (<0,001, >1000)
*Anteil, der in der Screening-DBPCFC **nicht** Adrenalin behandelt wurde (Erdnuss)*	*3 (3,6 %)*	*2 (6,3 %)*	0,56 (0,09, 3,49)
Odds Ratio (95 % KI) für die Verwendung von Adrenalin / Keine Verwendung von Adrenalin, (95 % KI), p-Wert	<0,001 (<0,001, >1000) 0,9625	25,00 (3,30, 189,26) 0,0018	
Odds Ratios, 95 % Konfidenzintervalle und p-Werte basieren auf einem logistischen Regressionsmodell unter Einbeziehung der Behandlungsgruppe, der Verwendung von Adrenalin bei der Screening-*DBPCFC* und der Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Adrenalinverwendung mittels Wald-Konfidenzintervallen. Quelle: (5)			

Die verblindeten Erdnuss- und Placebo-Provokationen der *DBPCFC* wurden an getrennten Tagen und in zufälliger Reihenfolge durchgeführt. Bei den Probanden im Alter von 4 bis 17 Jahren in der Completer-Population verwendete in beiden Behandlungsgruppen kein Proband Adrenalin als Rettungsmedikament während der Placebo-Provokation in der Screening-*DBPCFC*. Darüber hinaus war der Anteil Probanden, der mit Adrenalin als

Rettungsmedikation während der Erdnuss-Provokation behandelt werden musste in beiden Behandlungsgruppe vergleichbar (20,8 % AR101 und 20,0 % Placebo) (siehe Tabelle 4-183).

In der Exit-*DBPCFC* war der Anteil Probanden, der nach der Einnahme von Erdnuss mit Adrenalin behandelt werden musste in der AR101 Gruppe deutlich gesunken (AR101: 20,8 % auf 2,8 %), während er im Placebo-Arm etwa konstant blieb (Placebo: 20,0 % auf 17,5 %).

Von allen Probanden, die in der Screening-*DBPCFC* mit Erdnuss Adrenalin verwendeten, verwendete kein Proband in der AR101-Gruppe, aber 62,5 % der Placebo-Gruppe bei der Exit-*DBPCFC* mit Erdnuss Adrenalin als Rettungsmedikament (Odds Ratio < 0,001 [95% KI: < 0,001, 1000]). Von den Probanden, die in der Screening-*DBPCFC* bei Erdnuss kein Adrenalin verwendeten, verwendeten 3,6 % der Probanden in der AR101-Gruppe im Vergleich zu 6,3 % in der Placebo-Gruppe Adrenalin als Rettungsmedikament während der Exit-*DBPCFC* mit Erdnuss (Odds Ratio 0,56 [95% KI: 0,09, 3,49]) (siehe Tabelle 4-183).

Zusammenfassung des Endpunkts Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC

Der derzeitige Versorgungsstandard für Erdnussallergiker besteht aus strikter Erdnussvermeidung sowie das Mitführen eines Adrenalin-Autoinjektors zur Behandlung von allergischen Reaktionen, welche nach versehentlicher Exposition mit Erdnussallergenen im Alltag auftreten. Adrenalin wird insbesondere bei schwereren allergischen Symptomen eingesetzt und führt häufig zu einer Hospitalisierung (17). Neben der Krankheitslast durch potenziell schwere und lebensbedrohliche allergische Reaktionen per se, stellt die notwendige Verwendung von Adrenalin allerdings oft eine zusätzliche Belastung für die betroffenen Kinder und deren Eltern bzw. Aufsichtspersonen und Lehrern dar (18). Eine Reduktion an notwendiger Verabreichung von Adrenalin als Notfallmedikation entspricht demnach einem weiteren patientenrelevanten Therapieziel.

Tabelle 4-184: Zusammenfassung des Endpunkts Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation über alle Studien

Verwendung von Adrenalin	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95 % KI]	p-Wert
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC, Erdnuss				
ARC003				
Screening	153 (41,13)	71 (57,26)	0,7183 (0,5912-0,8727)	0,0018
Exit	28 (7,53)	62 (50)	0,1505 (0,1012-0,2240)	<0,0001
ARC010				
Screening	29 (21,97)	10 (23,26)	0,9447 (0,5026-1,7756)	0,8603
Exit	3 (2,27)	7 (16,28)	0,1396 (0,0377-0,5164)	0,0023
ARC004				
- Kohorte 1	24 (21,4)	-	-	-
- Kohorte 3A	1 (3,2)			
Quellen: (143-145)				

Über alle relevanten Studien hinweg konnte der Anteil an Probanden, die bei einer Simulation einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss mit Adrenalin behandelt werden müssen, in der AR101-Gruppe deutlich reduziert werden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zur

Kontrollgruppe in den RCT ARC003 und ARC010 um etwa 85 % reduziert (ARC003: 0,1505, KI 0,1012 - 0,2240, <0,0001; ARC010: 0,1396, KI 0,0377 - 0,5164, p=0,0023). Gleichzeitig blieb der Anteil in der Placebo-Gruppe in beiden Studien weitestgehend konstant. In der Studie ARC003 war der Anteil an mit Adrenalin behandelten Probanden allerdings zu Studienbeginn in der AR101-Gruppe (41,1 %) etwas niedriger als in der Placebo-Gruppe (57,3 %) (s. Tabelle 4-184).

Die durch AR101 vermittelte Desensibilisierung führt zu einem deutlich geringeren Bedarf an der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation. Dies führt zu einer geringeren Belastung der betroffenen Kinder und deren Eltern bzw. Aufsichtspersonen und stellt somit ein bedeutsames Therapieziel dar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde aufgrund der Unterschiede im Studiendesign der zur Bewertung des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien nicht durchgeführt. Eine detaillierte Rationale zu dieser Vorgehensweise wird in der Methodik unter 4.2.5.3 gegeben.

Übertragbarkeit in den deutschen Versorgungskontext:

Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Die Studien ARC003/ARC004 und ARC010 repräsentieren direkt den europäischen Versorgungskontext, da die Studie ARC010 komplett, und ARC003/ARC004 zum Teil in Europa durchgeführt wurden. Der Anteil deutscher Patienten in der europäischen Studie ARC010 beträgt etwa 16 %. Ein Teil der Patienten der Studie ARC003 sowie alle Patienten der Studie ARC007 wurden im nordamerikanischen Versorgungskontext (USA und Kanada) behandelt und untersucht. Dieser kann als übertragbar angesehen werden, da obwohl die Häufigkeit der Erdnussallergie in den USA im Vergleich zu Europa bzw. Deutschland als höher eingeschätzt wird, die generelle Natur der Krankheit mit großer Wahrscheinlichkeit als weitestgehend unabhängig von regionalen Unterschieden angesehen werden (128-132, 146). Es existieren keine Anzeichen für eine unterschiedliche Ausprägung der Symptome in verschiedenen Regionen, was sich in vergleichbaren Behandlungsleitlinien widerspiegelt (9, 10, 17, 84, 136, 137, 147). Die Verwendung von Adrenalin zur Behandlung von allergischen Reaktionen ist in Deutschland gemäß AWMF Leitlinie empfohlen, Patienten mit Erdnussallergie werden oft Adrenalin-Autoinjektoren verschrieben (3, 17). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird daher als gegeben angesehen.

4.3.1.3.1.5 Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-185: Operationalisierung des Endpunkts: Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss

Studie	Operationalisierung
ARC003	***Inzidenz von allergischen Reaktionen durch versehentlichen Kontakt mit Erdnuss (pro Studienphase und zeitadjustiert)*** Die Verringerung von Schwere und Häufigkeit allergischer Reaktionen auf Erdnuss ist ein patientenrelevantes Therapieziel jeder Erdnuss-Immuntherapie. Mittels Inzidenz allergischer Reaktionen wurde die Häufigkeit des Auftretens allergischer Reaktionen erfasst. Alle Patienten in beiden Behandlungsarmen hielten innerhalb der Studie eine strenge Erdnusskarenz. Die zufällige Exposition gegenüber Erdnussallergenen war daher eine unbeabsichtigte Einnahme von Erdnüssen. Alle Ereignisse, die in Zusammenhang mit einer zufälligen Exposition von Erdnuss standen, wurden in einem speziellen Fallberichtsformular für zufällige Exposition mit Nahrungsmittelallergenen bei jeder Visite festgehalten. Jedes derartige Ereignis, das der Definition eines SUE entspricht, wird ebenfalls als unerwünschtes Ereignis gemeldet. Zusätzlich werden alle Episoden einer allergischen Reaktion, die mit anderen Lebensmitteln als Erdnüssen in Verbindung gebracht werden, gekennzeichnet. Alle Episoden einer Nahrungsmittelallergie wurden innerhalb der verschiedenen Behandlungsphasen und hinsichtlich des gesamten Studienzeitraums zusammengefasst. Des Weiteren wurden zur zeitadjustierten Darstellung alle Ereignisse ins Verhältnis zu den jeweiligen Behandlungsjahren gesetzt. Für jeden Zeitraum wurde die Anzahl Probanden, die eine Allergieepisode als Reaktion auf Erdnüsse (oder Nicht-Erdnüsse) erlitten, die Anzahl Episoden, die pro Person erfahren wurden (Erdnüsse und Nicht-Erdnüsse) und die Gesamtzahl der Allergieepisoden (Erdnüsse und Nicht-Erdnüsse) zusammengefasst. Die Anzahl der Episoden mit ungeplanten Klinikbesuchen, verabreichten Notfallmedikationen oder mit Einstufung als SUEs wurde ebenfalls zusammengefasst (s. 4.3.1.3.1.11). ***Analysepopulation und Imputationsmethoden*** Die Analyse wurde in der pädiatrischen Teilgruppe (4 - 17 Jahre) der Safety-Population durchgeführt. Zur Kalkulation des relativen Risikos (RR) bei Zellen mit Nullwerten, wurde bei der Berechnung zu allen Zellen (a, b, c, d) 0,5 addiert.
ARC004	Operationalisierung wie in ARC003
ARC010	Operationalisierung wie in ARC003
ARC007	Operationalisierung wie in ARC003

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-186: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARC003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC004	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARC003, ARC007 und ARC010 sind randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studien. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren jeweils verblindet. Alle Patienten in beiden Behandlungsarmen hielten innerhalb der Studie eine strenge Erdnusskarenz. Die zufällige Exposition gegenüber Erdnussallergenen war daher eine unbeabsichtigte Einnahme von Erdnüssen. Für die Analyse wurde eine Zeitadjustierung (nach Behandlungsdauer) vorgenommen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Auch liegen keine weiteren Aspekte vor, die eine Verzerrung der Ergebnisse vermuten lassen. Das ITT Prinzip wurde in der Safety-Population adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotential für ARC003, ARC007 und ARC010 wird daher als niedrig eingeschätzt.

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. Dennoch mussten alle Patienten eine strenge Erdnusskarenz, analog zu ARC003, weiterführen. Des Weiteren wurde für die Analyse eine Zeitadjustierung (nach Behandlungsdauer) vorgenommen und das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen in der Studie ARC003

Tabelle 4-187: Inzidenz der allergischen Reaktionen nach versehehtlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)	AR101 (N = 366)	Placebo (N = 123)	AR101 (N = 310)	Placebo (N = 118)	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)
Anzahl an Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	1	1	68	30	37	25	106	56
Probanden mit einer allergischen Reaktion in Zusammenhang mit Erdnuss-Allergenen	1 (0,3%)	0	21 (5,7%)	10 (8,1%)	11 (3,5%)	6 (5,1%)	33 (8,9%)	15 (12,1%)
1 allergische Reaktion	1 (0,3%)	0	20 (5,5%)	9 (7,3%)	11 (3,5%)	6 (5,1%)	32 (8,6%)	13 (10,5%)
2 allergische Reaktionen	0	0	1 (0,3%)	1 (0,8%)	0	0	1 (0,3%)	2 (1,6%)
Probanden mit einer allergischen Reaktion in Zusammenhang mit irgendeinem Nahrungsmittel-Allergen	1 (0,3%)	1 (0,8%)	54 (14,8%)	25 (20,3%)	32 (10,3%)	24 (20,3%)	77 (20,7%)	40 (32,3%)
1 allergische Reaktion	1 (0,3%)	1 (0,8%)	42 (11,5%)	20 (16,3%)	27 (8,7%)	23 (19,5%)	58 (15,6%)	26 (21,0%)
2 allergische Reaktionen	0	0	10 (2,7%)	5 (4,1%)	5 (1,6%)	1 (0,8%)	12 (3,2%)	13 (10,5%)
3 allergische Reaktionen	0	0	2 (0,5%)	0	0	0	4 (1,1%)	0
4 allergische Reaktionen	0	0	0	0	0	0	3 (0,8%)	1 (0,8%)
Probanden mit einer Nahrungsmittelallergie-Exposition, die als schwerwiegend eingestuft wurde	0	0	0	0	0	0	0	0
Probanden mit einer Nahrungsmittelallergie-Exposition, die eine Behandlung erforderte	1 (0,3%)	0	46 (12,6%)	20 (16,3%)	21 (6,8%)	20 (16,9%)	62 (16,7%)	33 (26,6%)
Probanden mit einer Nahrungsmittelallergie-Exposition, die einen ungeplanten Besuch im Studienzentrum erforderte	0	0	4 (1,1%)	1 (0,8%)	1 (0,3%)	0	5 (1,3%)	1 (0,8%)

Die Nenner für Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten innerhalb jeder Behandlungsgruppe, die während des entsprechenden Studienzeitraums einem Risiko ausgesetzt waren (patients at risk).
Quelle: (4)

Während der Studie ARC003 mussten alle Probanden eine strikte erdnussvermeidende Diät halten. Dies ist Teil des derzeitigen Behandlungsstandard. Allerdings treten in Deutschland trotz dieser Strategie versehentliche Expositionen und daraus resultierende allergische Reaktionen auf Erdnuss auf (45, 80, 148). Der Endpunkt Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss bildet demnach den Alltag eines Patienten mit Erdnussallergie ab. Da alle Probanden eine strikte Erdnussvermeidung lebten, demonstriert die Reduktion allergischer Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnuss auf eine bedeutsame Desensibilisierung hin: Die Patienten erleiden trotz vermeintlicher Exposition mit Erdnussprotein weniger spürbare allergische Symptome.

Die Tabelle 4-187 zeigt die Inzidenz der allergischen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen in der Studie ARC003. Hierbei wurde nach den verschiedenen Phasen der Behandlung unterschieden. In der Dosissteigerungsphase wurden die Daten von 366/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 123/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe miteinbezogen werden. In der AR101-Gruppe zeigten 5,7 % der Patienten eine allergische Reaktion nach versehentlicher Exposition auf Erdnuss-Allergene, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 8,1 %. In der Erhaltungsphase wurden die Daten von 310/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 118/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe einbezogen. Hier lagen der jeweilige Anteil an Probanden mit mindestens einer allergischen Reaktion auf Erdnuss-Allergene durch versehentliche Exposition in der AR101 Gruppe bei 3,5 % und in der Placebo-Gruppe bei 5,7 %.

Darüber hinaus konnte beobachtet werden, dass der Anteil Probanden, der nach einem versehentlichen Kontakt mit Lebensmittelallergenen eine medizinische Behandlung benötigte, in der Placebo-Gruppe in beiden etwa halbjährigen Studienphasen 16 - 17 % betrug. In der AR101-Gruppe reduzierte sich der entsprechende Anteil Probanden von 12,5 % in der Dosissteigerungsphase auf 6,8 % in der Erhaltungsphase.

Tabelle 4-188: Versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit, bereinigt nach Therapiedauer in der Studie ARC003

	Studienarm	
	AR101	Placebo
Gesamttherapiedauer in den Gruppen in Jahren	307,24	108,86
Mittlere Therapiedauer in den Gruppen in Jahren	0,83	0,88
Gesamte versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen	34	17
Inzidenz versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen (jährlich)	0,11	0,16
Quelle: (143)		

In der Tabelle 4-188 wird die Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen nach Gruppengröße und Gesamttherapiedauer bereinigt dargestellt:

In der AR101-Gruppe liegt diese Inzidenz mit 0,11 niedriger als mit 0,16 für die Placebo-Gruppe.

Tabelle 4-189: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der gesamten Studienzeit in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen		372	124			
	Ja	32 (8,60)	13 (10,48)	-0,0188 (-0,0772-0,0396)	0,8036 (0,4074-1,5851)	0,8205 (0,4450-1,5127)
	Nein	340 (91,40)	111 (89,52)			
	p*	0,5275		0,0005		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-189 stellt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 dar, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnüssen hatten. 8,60 % der Patienten aus der AR101-Gruppe hatten mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, bei 91,40 % der Patienten aus dieser Gruppe wurden diese nicht festgestellt. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 10,48 %. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-190: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen		372	124			
	Ja	21 (5,65)	9 (7,26)	-0,0161 (-0,0646-0,0323)	0,7645 (0,3405-1,7164)	0,7778 (0,3659-1,6531)
	Nein	351 (94,35)	115 (92,74)			
	p*	0,5141		0,0002		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-190 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 gezeigt, welcher während der Dosissteigerungsphase allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnüssen hatte. In der AR101-Gruppe wiesen 5,65 % der Patienten mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss auf, 94,35 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten keine. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 7,26 %. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diese Gruppen vor.

Tabelle 4-191: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen		372	124			
	Ja	11 (2,96)	6 (4,84)	-0,0188 (-0,0558-0,0182)	0,5993 (0,2169-1,6556)	0,5993 (0,2169-1,6556)
	Nein	361 (97,04)	118 (95,16)			
	p*	0,3186		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-191 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen aufwies. 2,96 % der Patienten aus der AR101-Gruppe hatten mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss. In der Placebo-Gruppe war der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 4,84 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag bei diesen Gruppen vor.

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-192: Versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit, bereinigt nach Therapiedauer in der Studie ARC003; Completer-Population

	Studienarm	
	AR101	Placebo
Gesamttherapiedauer in den Gruppen in Jahren	280,59	106,7
Gesamte versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen	28	17

	Studienarm	
	AR101	Placebo
Inzidenz versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen (jährlich)	0,1	0,16
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-192 stellt die Inzidenz der allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnuss nach Gruppengröße und Gesamttherapiedauer bereinigt dar. Die jährliche Inzidenz versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen für Probanden im AR101-Arm liegt mit 0,1 etwas niedriger als 0,16 im Placebo-Arm.

Tabelle 4-193: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit in der Studie ARC003; Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen; Completer-Population		296	116			
	Ja	27 (9,1)	15 (12,9)	-0,0381 (-0,1031-0,0269)	0,6758 (0,3454-1,3225)	0,7054 (0,3896-1,277)
	Nein	269 (90,9)	101 (87,1)			
	p*	0,2504		0,0037		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-193 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 gezeigt, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnüssen hatte, wobei hier nur die Completer-Population betrachtet wurde. 9,10 % der Patienten aus der AR101-Gruppe hatten mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, bei 90,90 % der Patienten aus dieser Gruppe konnten diese nicht beobachtet werden. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 12,90 %. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-194: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003; Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen; Completer-Population		296	116			
	Ja	15 (5,1)	10 (8,6)	-0,0355 (-0,0868-0,0157)	0,5658 (0,2465-1,2986)	0,5878 (0,272-1,2706)
	Nein	281 (94,9)	106 (91,4)			
	p*	0,1743		0,0014		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-194 zeigt den Anteil der Patienten aus der Completer-Population welcher während der Dosissteigerungsphase allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnüssen hatte. In der AR101-Gruppe wiesen 5,10 % der Patienten mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss auf, 94,90 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten keine. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 8,60 %. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diese Gruppen vor.

Tabelle 4-195: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003; Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen; Completer-Population		296	116			
	Ja	11 (3,7)	6 (5,2)	-0,0146 (-0,0573-0,0281)	0,7076 (0,2555-1,9599)	0,7185 (0,272-1,8977)
	Nein	285 (96,3)	110 (94,8)			
	p*	0,5822		0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-195 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit

Erdnüssen aufwies. aus der Completer-Population betrachtet. 3,70 % der Patienten aus der AR101-Gruppe hatten mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, d. h. 96,30 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten keine in dieser Phase. In der Placebo-Gruppe war der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 5,20 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag bei diesen Gruppen vor.

Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen in der Studie ARC004

Tabelle 4-196: Inzidenz der allergischen Reaktionen nach versehehtlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen in der Studie ARC004

	Kohorte 1 28 Wochen (N = 109)	Kohorte 3A 56 Wochen (N = 31)
Anzahl an Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	15 (13,8 %)	7 (22,6 %)
1 allergische Reaktion	13 (11,9 %)	5 (16,1 %)
2 allergische Reaktionen	2 (1,8 %)	1 (3,2 %)
3 allergische Reaktionen	0	1 (3,2 %)
Probanden mit einer allergischen Reaktion in Zusammenhang mit Erdnuss-Allergenen	7 (6,4%)	6 (19,4 %)
1 allergische Reaktion	6 (5,5%)	5 (16,1 %)
2 allergische Reaktionen	1 (0, %)	0
3 allergische Reaktionen	0	1 (3,2 %)
Probanden mit einer allergischen Reaktion ohne Zusammenhang mit Erdnuss-Allergenen	8 (7,3 %)	2 (6,5 %)
1 allergische Reaktion	7 (6,4 %)	2 (6,5 %)
2 allergische Reaktionen	1 (0,9 %)	0
Probanden mit einer Nahrungsmittelallergie-Exposition, die als schwerwiegend eingestuft wurde	0	0
Probanden mit einer Nahrungsmittelallergie-Exposition, die eine Behandlung erforderte	11 (10,1 %)	3 (9,7 %)
Probanden mit einer Nahrungsmittelallergie-Exposition, die einen ungeplanten Besuch im Studienzentrum erforderte	4 (3,7 %)	1 (3,2 %)

Die Nenner für Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten innerhalb jeder Behandlungsgruppe, die während des entsprechenden Studienzeitraums einem Risiko ausgesetzt waren.
Die Anzahl der Probanden mit Lebensmittelallergenexposition ist größer als die Anzahl der Probanden mit mindestens einem behandlungsbedingten unerwünschtem Ereignis in Zusammenhang mit Lebensmittelexposition, welche nicht auf das Studienprodukt bezogen waren, da die Probanden möglicherweise keine Reaktion oder Symptome auf Lebensmittelallergenexposition gezeigt haben.
Quelle: (7)

Als Folgestudie von ARC003 mussten auch in der Studie ARC004 alle Probanden eine strikte erdnussvermeidende Diät halten. Allerdings treten in Deutschland trotz dieser Strategie versehentliche Expositionen und daraus resultierende allergische Reaktionen auf Erdnuss auf. Der Endpunkt Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss bildet demnach den Alltag eines Patienten mit Erdnussallergie ab. Da alle Probanden eine strikte Erdnussvermeidung lebten, demonstriert die Reduktion allergischer Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnuss auf eine bedeutsame Desensibilisierung hin: Die Patienten erleiden trotz vermeintlicher Exposition mit Erdnussprotein weniger spürbare allergische Symptome.

In der Tabelle 4-196 wird die Inzidenz der allergischen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen in der Studie ARC004 angezeigt. Die Daten von 109/109 Patienten aus der Kohorte 1 und von 31/31 Patienten aus der Kohorte 3A wurden miteinbezogen werden. In der Kohorte 1 zeigten 6,4 % der Patienten mindestens eine allergische Reaktion nach versehentlicher Exposition auf Erdnuss-Allergene, in der Kohorte 3A lag dieser Anteil bei 19,4 %.

Tabelle 4-197: Versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit, bereinigt nach Therapiedauer in der Studie ARC004

	Kohorte 1 28 Wochen	Kohorte 3A 56 Wochen
Gesamttherapiedauer in den Gruppen in Jahren	73,74	31,53
Gesamte versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen	8	8
Inzidenz versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen (jährlich)	0,11	0,25
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-197 zeigt die bereinigte Inzidenz allergischer Reaktionen nach Gruppengröße und Gesamttherapiedauer aus der Studie ARC004. Die Inzidenz für Probanden in der Kohorte 1 liegt bei 0,11 sowie in der Kohorte 3A bei 0,25.

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-198: Versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit, bereinigt nach Therapiedauer in der Studie ARC004; Completer-Population

	Kohorte 1 28 Wochen	Kohorte 3A 56 Wochen
Gesamttherapiedauer in den Gruppen in Jahren	71,39	28,74
Gesamte versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen	8	8
Inzidenz versehentlicher Exposition mit Erdnuss-	0,11	0,28

Allergenen (jährlich)		
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-198 wird die bereinigte Inzidenz allergischer Reaktionen nach Gruppengröße und Gesamttherapiedauer aus der Studie ARC004 dargestellt, wobei nur die Completer-Population betrachtet wird. Die Inzidenz für Probanden aus der Kohorte 1 liegt mit bei 0,11. Bei 0,28 liegt diese in der Kohorte 3A.

Tabelle 4-199: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der gesamten Studienzeit in der Studie ARC004; Completer-Population

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen; Completer-Population		103	26
	Ja	7 (6,8)	6 (23,1)
	Nein	96 (93,2)	20 (76,9)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-199 stellt den Anteil der Patienten aus der Completer-Population der Studie ARC004 dar, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnüssen hatten. 6,8 % der Patienten aus der Kohorte 1 hatten mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss. 93,2 % der Patienten aus dieser Gruppe hatten diesen nicht. In der Kohorte 3A lag der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 23,1 %.

Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen in der Studie ARC010

Tabelle 4-200: Inzidenz der allergischen Reaktionen nach versehehtlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101 (N = 132)	Placebo (N = 43)	AR101 (N = 125)	Placebo (N = 43)	AR101 (N = 108)	Placebo (N = 41)	AR101 (N = 132)	Placebo (N = 43)
Anzahl Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	1	1	26	12	5 [1]	4	32	17
Probanden mit einer allergischen Reaktion in Zusammenhang mit Erdnuss-Allergenen	0	0	3 (2,4 %)	2 (4,7 %)	1 (0,9 %)	0	3 (2,3 %)	2 (4,7 %)
1 allergische Reaktion	0	0	3 (2,4 %)	1 (2,3 %)	1 (0,9 %)	0	2 (1,5 %)	1 (2,3 %)
2 allergische Reaktionen	0	0	0	0	0	0	1 (0,8 %)	0
3 allergische Reaktionen	0	0	0	1 (2,3 %)	0	0	0	1 (2,3 %)
Probanden mit einer allergischen Reaktion in Zusammenhang **mit irgendeinem Nahrungsmittel-Allergen**	1 (0,8 %)	1 (2,3 %)	15 (12,0 %)	7 (16,3 %)	5 (4,6 %)	4 (9,8 %)	18 (13,6 %)	9 (20,9 %)
1 allergische Reaktion	1 (0,8 %)	1 (2,3 %)	10 (8,0 %)	3 (7,0%)	5 (4,6 %)	4 (9,8 %)	10 (7,6 %)	3 (7,0 %)
2 allergische Reaktionen	0	0	3 (2,4 %)	3 (7,0 %)	0	0	6 (4,5 %)	4 (9,3 %)
3 allergische Reaktionen	0	0	1 (0,8 %)	1 (2,3 %)	0	0	1 (0,8 %)	2 (4,7 %)
4 oder mehr allergische Reaktionen	0	0	1 (0,8 %) [2]	0	0	0	1 (0,8 %)	0
Probanden mit einer Exposition, die als schwerwiegend eingestuft wurde	0	0	0	0	0	0	0	0
Probanden mit einer Exposition, die eine Behandlung erforderte	1 (0,8%)	1 (2,3 %)	11 (8,8 %)	6 (14,0 %)	5 (4,6 %)	3 (7,3 %)	15 (11,4%)	8 (18,6%)
Probanden mit einer, die einen ungeplanten Besuch im Studienzentrum erforderte	0	0	3 (2,4 %)	1 (2,3 %)	0	0	3 (2,3 %)	1 (2,3%)

Die Nenner für Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten innerhalb jeder Behandlungsgruppe, die während des entsprechenden Studienzeitraums einem Risiko ausgesetzt waren.
[1] Ein zusätzlicher Proband (121-019) hatte eine unbekannte Lebensmittelexposition während der Erhaltungsphase.
[2] Proband 112-015 hatte 7 Expositionen.
Quelle: (5)

Während der europäischen Studie ARC010 mussten alle Probanden eine strikte erdnussvermeidende Diät halten. Dies ist Teil des derzeitigen Behandlungsstandard. Allerdings treten in Deutschland trotz dieser Strategie versehentliche Expositionen und daraus resultierende allergische Reaktionen auf Erdnuss auf (45, 80, 148). Der Endpunkt Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss bildet demnach den Alltag eines Patienten mit Erdnussallergie ab. Da alle Probanden eine strikte Erdnussvermeidung lebten, demonstriert die Reduktion allergischer Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnuss auf eine bedeutsame Desensibilisierung hin: Die Patienten erleiden trotz vermeintlicher Exposition mit Erdnussprotein weniger spürbare allergische Symptome.

In der Tabelle 4-200 wird die Inzidenz der allergischen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen in der Studie ARC010 aufgezeigt. Hierbei wurde nach den verschiedenen Phasen der Behandlung unterschieden. In der Dosissteigerungsphase wurden die Daten von 125/132 Patienten aus dem AR101-Arm und von 43/43 Patienten aus dem Placebo-Arm miteinbezogen werden. In der AR101-Gruppe zeigten 2,4 % der Patienten eine allergische Reaktion nach versehentlicher Exposition auf Erdnuss-Allergene, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 4,7 %. In der Erhaltungsphase wurden die Daten von 108/132 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 41/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe einbezogen. Hierbei zeigte ein Patient aus der AR101-Gruppe sowie kein Patient aus der Placebo-Gruppe mindestens eine allergische Reaktion auf Erdnuss-Allergene durch eine versehentliche Exposition auf.

Darüber hinaus konnte beobachtet werden, dass der Anteil Probanden, der nach einem versehentlichen Kontakt mit Lebensmittelallergenen eine medizinische Behandlung benötigte, in der AR101-Gruppe in der Dosissteigerung bei 8,8 % lag und sich in der Erhaltungsphase bei 4,6 % befand. In der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Anteil Probanden bei 14 % in der Dosissteigerungsphase und bei 7,3 % in der Erhaltungsphase.

Tabelle 4-201: Versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit, bereinigt nach Therapiedauer in der Studie ARC010

	AR101	Placebo
Gesamttherapiedauer in den Gruppen in Jahren	89,78	31,07
Gesamte versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen	96	53
Inzidenz versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen (jährlich)	1,07	1,71
Quelle: (145)		

In der Tabelle 4-201 wird die Inzidenz allergischer Reaktionen nach Gruppengröße und Gesamttherapiedauer bereinigt dargestellt. Hier liegt die Inzidenz für Probanden in der AR101-Gruppe mit 1,07 etwas niedriger als 1,71 für die Placebo-Gruppe.

Tabelle 4-202: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der gesamten Studienzeit in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen		132	43			
	Ja	18 (13,64)	9 (20,93)	-0,0729 (-0,1973-0,0514)	0,5965 (0,2457-1,4483)	0,6515 (0,3164-1,3417)
	Nein	114 (86,36)	34 (79,07)			
	p*	0,2502		0,1485		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-202 stellt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 dar, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnüssen hatten. 13,64 % der Patienten aus der AR101-Gruppe hatten mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, 86,36 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten diese nicht. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 20,93 %. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-203: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen		132	43			
	Ja	15 (11,36)	7 (16,28)	-0,0492 (-0,1632-0,0649)	0,6593 (0,2495-1,7425)	0,6981 (0,3048-1,5985)
	Nein	117 (88,64)	36 (83,72)			
	p*	0,3984		0,0778		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-203 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 gezeigt, welcher während der Dosissteigerungsphase allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnüssen hatte. In der AR101-Gruppe wiesen 11,36 % der Patienten

mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss auf. 88,64 % der Patienten aus dieser Gruppe hatten keine. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 16,28%. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diese Gruppen vor.

Tabelle 4-204: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen		132	43			
	Ja	5 (3,79)	4 (9,3)	-0,0551 (-0,1312-0,0209)	0,3839 (0,0982-1,4999)	0,4072 (0,1145-1,4484)
	Nein	127 (96,21)	39 (90,7)			
	p*	0,2259		0,0593		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-204 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC010, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnüssen aufwies. 3,79 % der Patienten aus der AR101-Gruppe hatten mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, d. h. 96,21 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten keine in dieser Phase an. In der Placebo-Gruppe war der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 9,3 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag bei diesen Gruppen vor.

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-205: Versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit, bereinigt nach Therapiedauer in der Studie ARC010; Completer-Population

	AR101	Placebo
Gesamttherapiedauer in den Gruppen in Jahren	84,67	30,03
Gesamte versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen	94	53
Inzidenz versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen (jährlich)	1,11	1,77
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-205 stellt die Inzidenz der allergischen Reaktionen, nach Gruppengröße und Gesamttherapiedauer bereinigt, dar. Die jährliche Inzidenz allergischer Reaktionen aufgrund versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen für Probanden im AR101-Arm liegt mit 1,11 niedriger als 1,77 im Placebo-Arm.

Tabelle 4-206: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit in der Studie ARC010; Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen; Completer-Population		106	40			
	Ja	17 (16,04)	9 (22,5)	-0,0646 (-0,2038-0,0745)	0,6579 (0,266-1,6271)	0,7128 (0,3464-1,4665)
	Nein	89 (83,96)	31 (77,5)			
	p*	0,3627		0,1423		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-206 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 gezeigt, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnüssen hatte, wobei hier nur die Completer-Population betrachtet wurde. 16,04 % der Patienten aus der AR101-Gruppe hatten mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 22,5 %. Zwischen den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-207: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010; Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen; Completer-Population		106	40			
	Ja	14 (13,21)	7 (17,5)	-0,0429 (-0,1706-0,0847)	0,7174 (0,2664-1,9319)	0,7547 (0,3287-1,7329)
	Nein	92 (86,79)	33 (82,5)			
	p*	0,5098		0,0802		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test

**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-207 zeigt den Anteil der Patienten aus der Completer-Population welcher während der Dosissteigerungsphase allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnüssen hatte, aus der Studie ARC003. Im AR101-Arm wiesen 13,21 % der Patienten mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss auf, 86,79 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten keine. Im Placebo-Arm lag der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 17,5 %. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diese Gruppen vor.

Tabelle 4-208: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010; Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen; Completer-Population		106	40			
	Ja	5 (4,72)	4 (10)	-0,0528 (-0,1403-0,0346)	0,4455 (0,1134-1,7511)	0,4717 (0,1333-1,6687)
	Nein	101 (95,28)	36 (90)			
	p*	0,258		0,0665		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-208 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC010, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnüssen aufwies. aus der Completer-Population betrachtet. 4,72 % der Patienten aus der AR101-Gruppe hatten mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, die übrigen 95,28 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten keine in dieser Phase. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 10 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag bei diesen Gruppen vor.

Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen in der Studie ARC007

Tabelle 4-209: Inzidenz der allergischen Reaktionen nach versehehtlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101 (N = 337)	Placebo (N = 168)	AR101 (N = 337)	Placebo (N = 168)	AR101 (N = 337)	Placebo (N = 168)	AR101 (N = 337)	Placebo (N = 168)
Anzahl an Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	0	1	33	33	1	3	34	37
Probanden mit einer allergischen Reaktion in Zusammenhang mit Erdnuss-Allergenen	0	1 (0,6%)	9 (2,8%)	16 (9,6%)	0	1 (0,6%)	9 (2,7%)	18 (10,7%)
1 allergische Reaktion	0	1 (0,6%)	9 (2,8%)	15 (9,0%)	0	1 (0,6%)	9 (2,7%)	17 (10,1%)
2 allergische Reaktionen	0	0	0	1 (0,6%)	0	0	0	1 (0,6%)
Probanden mit einer allergischen Reaktion in Zusammenhang mi irgendeinem Nahrungsmittel-Allergen	0	1 (0,6%)	26 (8,0%)	29 (17,5%)	1 (0,4%)	3 (1,9%)	26 (7,7%)	31 (18,5%)
1 allergische Reaktion	0	1 (0,6%)	21 (6,4%)	26 (15,7%)	1 (0,4%)	3 (1,9%)	20 (5,9%)	27 (16,1%)
2 allergische Reaktionen	0	0	3 (0,9%)	2 (1,2%)	0	0	4 (1,2%)	3 (1,8%)
3 allergische Reaktionen	0	0	2 (0,6%)	1 (0,6%)	0	0	2 (0,6%)	0
4 allergische Reaktionen	0	0	0	0	0	0	0	0
Probanden mit einer Nahrungsmittelallergie-Exposition, die als schwerwiegend eingestuft wurde	0	0	0	0	0	0	0	0
Probanden mit einer Nahrungsmittelallergie-Exposition, die eine Behandlung erforderte	0	1 (0,6%)	23 (7,0%)	28 (16,9%)	1 (0,4%)	2 (1,3%)	24 (7,1%)	30 (17,9%)
Probanden mit einer Nahrungsmittelallergie-Exposition, die einen ungeplanten Besuch im Studienzentrum erforderte	0	1 (0,6%)	4 (1,2%)	6 (3,6%)	0	0	4 (1,2%)	7 (4,2%)

Die Nenner für Prozentangaben basierten auf der Anzahl der Patienten innerhalb jeder Behandlungsgruppe, die während des entsprechenden Studienzeitraums einem Risiko ausgesetzt waren.
Quelle: (6)

In der nordamerikanischen Studie ARC007 mussten wie im gesamten Studienprogramm von AR101 alle Probanden eine strikte erdnussvermeidende Diät halten. Dies ist Teil des derzeitigen Behandlungsstandards. Der Endpunkt Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss bildet demnach den Alltag eines Patienten mit Erdnussallergie ab. Da alle Probanden eine strikte Erdnussvermeidung lebten, demonstriert die Reduktion allergischer Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnuss auf eine bedeutsame Desensibilisierung hin: Die Patienten erleiden trotz vermeintlicher Exposition mit Erdnussprotein weniger spürbare allergische Symptome.

Die Tabelle 4-209 zeigt die Inzidenz der allergischen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen in der Studie ARC007 auf. Hierbei wurde nach den verschiedenen Phasen der Behandlung unterschieden. In der Dosissteigerungsphase wurden die Daten von 327/337 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 166/168 Patienten aus der Placebo-Gruppe miteinbezogen. In der AR101-Gruppe zeigten 2,8 % der Patienten eine allergische Reaktion nach versehentlicher Exposition auf Erdnuss-Allergene, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 9,6 %. In der kurzen 2-wöchigen Erhaltungsphase zeigte kein Patient aus der AR101-Gruppe eine allergische Reaktion auf Erdnuss-Allergene durch versehentliche Exposition auf, in der Placebo-Gruppe war es ein Patient.

Tabelle 4-210: Versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit, bereinigt nach Therapiedauer in der Studie ARC007

	AR101	Placebo
Gesamttherapiedauer in den Gruppen in Jahren	150,92	77,57
Mittlere Therapiedauer in den Gruppen in Jahren	0,45	0,46
Gesamte versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen	26	79
Inzidenz versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen (jährlich)	0,17	1,02
Quelle: (149)		

In der Tabelle 4-210 wird die Inzidenz allergischer Reaktionen nach Gruppengröße und Gesamttherapiedauer bereinigt in der Studie ARC007 dargestellt. Die Inzidenz für Probanden in der AR101-Gruppe lag bei 0,17, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert mit 1,02 deutlich höher.

Tabelle 4-211: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der gesamten Studienzeit in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen		337	168			
	Ja	9 (2,67)	18 (10,71)	-0,0804 (-0,1221- -0,0388)	0,2287 (0,1004- 0,5208)	0,2493 (0,1144- 0,5429)
	Nein	328 (97,33)	150 (89,29)			
	p*	0,0002		0,0106		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-211 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003, der während der gesamten Studienzeit mindestens eine allergische Reaktion infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen aufwies. 97,33 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten keine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 89,29 %, 10,71 % der Patienten wiesen mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss auf. Zwischen den Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche allergische Reaktionen infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss aufwiesen, statistisch signifikant bei 75,07 % (95 %- KI = [0,1144-0,5429]).

Sensitivitätsanalyse: Completer Population

Tabelle 4-212: Versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit, bereinigt nach Therapiedauer in der Studie ARC007; Completer-Population

	AR101	Placebo
Gesamttherapiedauer in den Gruppen in Jahren	131,36	75,84
Gesamte versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen	83	132
Inzidenz versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen (jährlich)	0,63	1,74

Quelle: (149)

Die Tabelle 4-212 stellt die Inzidenz der allergischen Reaktionen, nach Gruppengröße und Gesamttherapiedauer bereinigt, dar, wobei nur die Completer-Population betrachtet wird. Die Inzidenz für Probanden im AR101-Arm liegt mit 0,63 niedriger als 1,74 im Placebo-Arm.

Tabelle 4-213: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen während der gesamten Studienzeit in der Studie ARC007; Completer-Population

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen; Completer-Population		260	158			
	Ja	21 (8,08)	31 (19,62)	-0,1154 (-0,1807- -0,0502)	0,36 (0,1987- 0,6522)	0,4117 (0,2454- 0,6907)
	Nein	239 (91,92)	127 (80,38)			
	p*	0,0005		0,1747		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-213 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC007 gezeigt, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnüssen hatte, wobei hier nur die Completer-Population betrachtet wurde. In der Completer-Population wurden die Daten von 296/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 116/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe verwendet. 8,08 % der Patienten aus der AR101-Gruppe hatten mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, bei 91,92 % der Patienten aus dieser Gruppe konnten diese nicht beobachtet werden. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 19,62 %. Zwischen den Behandlungsgruppen lag im Vergleich die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus dem AR101-Arm, welche allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnüssen hatten, statistisch signifikant bei 58,83 % (95 %-KI = [0,2454; 0,6907]).

Zusammenfassung des Endpunkts Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen

In allen zur Bewertung des Zusatznutzens von AR101 relevanten Studien mussten alle Probanden eine strikte erdnussvermeidende Diät halten. Dies ist Teil des derzeitigen Behandlungsstandards. Der Endpunkt Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss bildet demnach den Alltag eines Patienten mit Erdnussallergie ab, in welchem diese versehentlichen Expositionen mit Erdnuss-Allergenen trotzdem geschehen und zu potenziell lebensbedrohlichen allergischen Reaktionen führen können. Das Demonstrieren einer Reduktion in tatsächlich auftretenden allergischen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss stellt für Patienten mit Erdnussallergie und insbesondere für Erdnuss-allergische Kinder und deren Eltern/Betreuer demnach ein relevantes Therapieziel dar. Durch zunehmende Desensibilisierung im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie wird eine derartige versehentliche Exposition wird nicht mehr als solche wahrgenommen, da sich keine Symptome manifestieren.

In den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 vorgelegten Studien konnte ein durch AR101 Behandlung vermittelter positiver Effekt festgestellt werden, welcher sich über den Verlauf der Therapie verstärkte (s. Tabelle 4-214). Insbesondere in der Erhaltungstherapie als späte Studienphase ist der desensibilisierende Effekt von AR101 bereits durch eine numerische Überlegenheit erkennbar: In der Studie ARC003 hatten 2,96 % Probanden mindestens eine versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen in der Erhaltungsphase im Vergleich zu 4,84 % in der Kontrollgruppe. In der Studie ARC010 betrug der Anteil in der AR101-Gruppe 3,79 % und in der Placebo-Gruppe 9,3 %.

Tabelle 4-214: Zusammenfassung der Ergebnisse Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mir Erdnuss-Allergenen, Safety-Population

	Studie gesamt				***Erhaltungsphase (Maintenance only)***			
Inzidenz allergischer Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss	**AR101 n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**	**AR101 n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
Patient mit mind. 1 allergischen Reaktion nach Kontakt mit Erdnuss								
ARC003	32 (8,60)	13 (10,48)	0,8205 (0,4450-1,5127)	0,5275	11 (2,96)	6 (4,84)	0,5993 (0,2169-1,6556)	0,3186
ARC010	18 (13,64)	9 (20,93)	0,6515 (0,3164-1,3417)	0,2502	5 (3,79)	4 (9,3)	0,4072 (0,1145-1,4484)	0,2259
ARC007	9 (2,67)	18 (10,71)	0,2493 (0,1144-0,5429)	0,0002	-	-	-	-
ARC004 - Kohorte 1 (in 28 Wochen) - Kohorte 3A (in 56 Wochen)	 7 (6,3) 6 (19,4)	 -	 -	 -	 -	 -	 -	 -
Quellen: (143-145, 149)								

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde aufgrund der Unterschiede im Studiendesign der zur Bewertung des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien nicht durchgeführt. Eine detaillierte Rationale zu dieser Vorgehensweise wird in der Methodik unter 4.2.5.3 gegeben.

Übertragbarkeit in den deutschen Versorgungskontext:

Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Die Studien ARC003/ARC004 und ARC010 repräsentieren direkt den europäischen Versorgungskontext, da die Studie ARC010 komplett, und ARC003/ARC004 zum Teil in Europa durchgeführt wurden. Der Anteil deutscher Patienten in der europäischen Studie ARC010 beträgt etwa 16 %. Ein Teil der Patienten der Studie ARC003 sowie alle Patienten der Studie ARC007 wurden im nordamerikanischen Versorgungskontext (USA und Kanada) behandelt und untersucht. Dieser kann als übertragbar angesehen werden, da obwohl die Häufigkeit der Erdnussallergie in den USA im Vergleich zu Europa bzw. Deutschland als höher eingeschätzt wird, die generelle Natur der Krankheit mit großer Wahrscheinlichkeit als weitestgehend unabhängig von regionalen Unterschieden angesehen werden (128-132, 146). Es existieren keine Anzeichen für eine unterschiedliche Ausprägung der Symptome in verschiedenen Regionen, was sich in vergleichbaren Behandlungsleitlinien widerspiegelt (9, 10, 17, 84, 136, 137, 147). Die Studienergebnisse zeigen konsistent mit externen Publikationen sowie Daten aus dem deutschen Anaphylaxie-Register, dass allergische Reaktionen aufgrund versehentlicher Exposition mit Erdnuss sowohl in der deutschen und europäischen als auch in der nordamerikanischen Versorgungsrealität trotz strikter Erdnussvermeidung auftreten (44, 147, 150, 151, 152, 153). Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität kann daher ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.6 Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-215: Operationalisierung des Endpunkts: Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks

Studie	Operationalisierung
ARC003	***Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks, unabhängig von der Studienmedikation*** Ein anaphylaktischer Schock ist eine anaphylaktische Reaktion mit lebensbedrohlichem Herz-Kreislauf-Versagen und ist hochgradig patientenrelevant (1, 2). Während der *DBPCFC* wurden die Symptome wie unter wie für den Endpunkt: *Desensibilisierung gegen Erdnuss* beschrieben durchgeführt (siehe 4.3.1.3.1.1). Des Weiteren wurden allergische Symptome (u.a. der anaphylaktische Schock, s. Tabelle 4-216) während der gesamten Behandlungsdauer vom Patienten in Tagebüchern erfasst. Bei jedem Besuch der Klinik (z.B. alle 2 Wochen während der Dosissteigerung zur Verabreichung der nächsthöheren Dosierung) wurden die Symptome vom Studienarzt erfasst. Die Einteilung der Schweregrade allergischer Symptome erfolgte nach CoFAR oder PRACTALL (nur in der *DBPCFC*) (8, 83). Darüber hinaus wurden die Probanden oder Eltern/Betreuer der Probanden nach unerwünschten Ereignissen in Form von allergischen Reaktionen und der Ausprägung etwaiger Symptome seit ihrem letzten Besuch befragt und die Tagebücher überprüft. Allergie-Symptome wurden auf einem Fallberichtsformular mit Kontrollkästchen für 31 vordefinierte Symptome erfasst, die jeweils bis zu 3 verschiedene Begriffe (u.a. Schock) und "andere" beinhalten können, wie in Tabelle 4-216 dargestellt. Dabei wurde die Startzeit wurde für das erste Symptom und die Stoppzeit für das letzte auftretende Symptom erhoben. Tabelle 4-216: Termini der Symptome einer allergischen Reaktion auf dem Symptom-Fallberichtsformular (4): **Allergische Symptome auf dem Fallberichtsformular** Urtikaria / Husten / Pruritus / Juckreiz Heiserkeit / Keuchen / Hautrötung Ausschlag / Gesichtsschwellungen / Hypoxie Niedriger Blutdruck / Rhinorrhoe / Nasenverstopfung / Zyanose Mundkribbeln / Juckreiz / Niesen / Ohnmacht / Synkope Schwindel / Verwirrung / Bauchschmerzen / Krämpfe / Unwohlsein / Hypotonie Konjunktivitis / Inkontinenz / Arrhythmie Tachykardie / Erbrechen / Übelkeit Durchfall / Engegefühl im Hals / Unwohlsein / **Schock** Angioödem / Atembeschwerden / Schluckbeschwerden Sonstiges Eine Reduktion der Häufigkeit aufgetretener anaphylaktischer Schocks als lebensbedrohliche allergische Reaktion mit Herz-Kreislauf-Versagen wird im Vergleich zwischen beiden

Studie	Operationalisierung
	Behandlungsarmen analysiert. ***Analysepopulation und Imputationsmethoden*** Die Analyse wurde in der pädiatrischen Teilgruppe (4 - 17 Jahre alt) der Safety-Population durchgeführt.
ARC004	Operationalisierung wie in ARC003
ARC010	Operationalisierung wie in ARC003
ARC007	Operationalisierung wie in ARC003

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-217: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARC003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC004	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARC003 und ARC010 sind randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studien. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Nach Einnahme der jeweiligen Dosis wurden auftretende Symptome entweder direkt vom Patienten oder bei Klinikaufenthalten vom verblindeten Studienarzt beurteilt. Die Screening und Exit-*DBPCFC* eines Patienten sollten, falls möglich, vom selben verblindeten Studienarzt überwacht werden. Außerdem wurde für die Analyse das ITT Prinzip in der Safety-Population adäquat umgesetzt. Es liegen keine

weiteren Aspekte vor, die eine Verzerrung der Ergebnisse vermuten lassen. Das Verzerrungspotential wird daher für ARC003 und ARC010 als niedrig eingeschätzt.

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. Die Erhebung der Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks als potenziell lebensbedrohliche allergische Reaktion wird auch im offenen, unkontrollierten Studiendesigns als nicht relevant verzerrt eingeschätzt. Des Weiteren wurde das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse zu Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks

In allen zum Nachweis des Zusatznutzen von AR101 herangezogenen Studien gab es zu wenige anaphylaktische Schocks, um die Daten statistisch zu analysieren, lediglich eine Patientin erlitt einen anaphylaktischen Schock. Aufgrund der spezifisch als patientenrelevant dargestellten Endpunktes, werden die Ereignisse deskriptiv dargestellt (1, 2).

Tabelle 4-218: Deskriptive Darstellung der Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien

Studie	Studienphase	Anteil Auswertungspopulation	
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
ARC003		N = 372	N = 124
	Screening-*DBPCFC* – Erdnuss	0	0
	Exit-*DBPCFC* – Placebo	0	0
	Initiale Dosiseskalation	0	0
	Aufdosierung	0	0
	Erhaltungsphase	0	0
	Exit-*DBPCFC* – Erdnuss	0	1 (0,9 %)
	Exit-*DBPCFC* – Placebo	0	0
ARC004		N = 143	N = 0
	Erhaltungsphase: Kohorte 1	0	-
	Erhaltungsphase: Kohorte 3A	0	-
ARC007		N = 337	N = 168
	Initiale Dosiseskalation	0	0
	Aufdosierung	0	0
ARC010		N = 132	N = 43
	Screening-*DBPCFC* – Erdnuss	0	0
	Exit-*DBPCFC* – Placebo	0	0
	Initiale Dosiseskalation	0	0
	Aufdosierung	0	0
	Erhaltungsphase	0	0
	Exit-*DBPCFC* – Erdnuss	0	0
	Exit-*DBPCFC* – Placebo	0	0
Quellen: (4-7)			

In der Studie ARC003 erlitt eine 13-jährige, in den Placebo-Arm randomisierte spanische Probandin einen anaphylaktischen Schock während der 600 mg Dosis Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* (siehe Tabelle 4-218). Dieses Ereignis wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis der Grad 3 als Anaphylaxie eingestuft. Zu den Symptomen gehörten schwerer Schock und niedriger Blutdruck, mäßige Nesselsucht, Juckreiz/Juckreiz, Hautausschlag, Rhinorrhoe/Nasenverstopfung, Niesen, Bauchschmerzen/Krämpfe/ Beschwerden, Erbrechen, Keuchen und Hypoxie, die einen Krankenhausaufenthalt erforderte. Die Testperson blieb 24 Stunden auf der Intensivstation. Die Probandin tolerierte die vorherigen Dosen von 1 bis 300 mg Erdnussprotein mit keinen oder nur milden Symptomen. Über alle Studien hinweg erlitten keine weiteren Probanden unerwünschte Ereignisse, die als Schock erfasst und bestätigt wurden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde aufgrund der Unterschiede im Studiendesign der zur Bewertung des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien nicht durchgeführt. Eine detaillierte Rationale zu dieser Vorgehensweise wird in der Methodik unter 4.2.5.3 gegeben.

Übertragbarkeit in den deutschen Versorgungskontext:

Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Die Studien ARC003/ARC004 und ARC010 repräsentieren direkt den europäischen Versorgungskontext, da die Studie ARC010 komplett, und ARC003/ARC004 zum Teil in Europa durchgeführt wurden. Der Anteil deutscher Patienten in der europäischen Studie ARC010 beträgt etwa 16 %. Ein Teil der Patienten der Studie ARC003 sowie alle Patienten der Studie ARC007 wurden im nordamerikanischen Versorgungskontext (USA und Kanada) behandelt und untersucht. Dieser kann als übertragbar angesehen werden, da obwohl die Häufigkeit der Erdnussallergie in den USA im Vergleich zu Europa bzw. Deutschland als höher eingeschätzt wird, die generelle Natur der Krankheit mit großer Wahrscheinlichkeit als weitestgehend unabhängig von regionalen Unterschieden angesehen werden (128-132, 146). Es existieren keine Anzeichen für eine unterschiedliche Ausprägung der Symptome in verschiedenen Regionen, was sich in vergleichbaren Behandlungsleitlinien widerspiegelt (9, 10, 17, 84, 136, 137, 147). Aufgrund der Verwendung objektiver, standardisierter und in der Wissenschaft etablierter Kriterien zur Erfassung der Symptome wird die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird als gegeben angesehen.

4.3.1.3.1.7 Modulierung des Immunsystems – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-219: Operationalisierung des Endpunkts: Modulierung des Immunsystems

Studie	Operationalisierung
ARC003	Die Veränderung an Erdnuss-spezifischen IgE- und IgG4-Antikörpern im Serum sowie des Quaddeldurchmessers im Pricktest zeigt die Reduktion des Risikos für eine allergische Reaktion im Rahmen einer erfolgreichen Immunmodulation durch die Behandlung mit AR101 (61). Allergische Symptome wurden vom G-BA bereits als patientenrelevante krankheitsbedingte Endpunkte bei Erdnussallergie bestätigt (1), sodass auch die Reduktion des Risikos, diese Symptome zu erleiden, ein patientenrelevanter Faktor ist. ***Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration und*** ***Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration*** Die immunologischen Effekte der Erdnuss OIT wurden in dieser Studie durch die Messung von Erdnuss-spezifischem IgE und IgG4 mit dem ImmunoCAP-Testsystem untersucht (ehemals UniCAP). Das ImmunoCAP-Testsystem ist ein validierter, automatisierter, quantitativer *in vitro* Test, der die Konzentration von zirkulierenden Antikörpern in humanem Serum oder Plasma misst und im Vergleich zu anderen *in vitro*-Systemen eine reproduzierbare Leistung aufweist (154). Die Serumkonzentration der Erdnuss-spezifischen IgE und IgG4 Antikörper wurde zur Screening-Visite (Baseline-Wert), am Ende der Dosissteigerung und am Studienende bzw. bei vorzeitigem Therapieabbruch gemessen. Die Messung erfolgte jeweils vor einer etwaigen *DBPCFC*. Zusammenfassende Statistiken für die absoluten Werte und die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, einschließlich geometrischer Mittel und geometrischer Standardabweichungen, wurden nach Alters- und Behandlungsgruppen dargestellt. Die Veränderung des Verhältnisses von Erdnuss-spezifischem IgE und IgG4 wurde auf Basis der log_{10}-Skala berechnet. Ergebnisse außerhalb der Grenzen der Quantifizierung wurden als kleiner als die untere Grenze der Quantifizierung (LLOQ) oder größer als die obere Grenze der Quantifizierung (ULOQ) gekennzeichnet. Zum Vergleich des Behandlungseffekts zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein ANCOVA-Modell erstellt. Der Vergleich von Behandlungsgruppen mit dem ANCOVA-Modell testet die folgende H_0-Hypothese: Die mittlere Änderung zur Baseline bei AR101-Probanden ist gleich der mittleren Änderung zur Baseline bei Placebo-Patienten. ***Veränderungen des Quaddeldurchmessers im Pricktest*** Der durchschnittliche Quaddeldurchmesser im Pricktest wurde zur Screening-Visite (Baseline-Wert), zum Ende der Dosissteigerung und zum Studienende bzw. bei vorzeitigem Therapieabbruch gemessen. Die Einnahme von Antihistaminika musste vor der Durchführung des jeweiligen Pricktests für 5-Halbwertszeit des jeweiligen Medikaments eingestellt werden. Beim Pricktest wurde Erdnussextrakt auf den Unterarm getropft und die Epidermis mit einer Nadel oberflächlich angestochen. Als Positivkontrolle wurde Histamin und als Negativkontrolle eine Salzglycerin-Lösung verwendet. 15 min nach dem Einstich wurde für alle Proben der Durchmesser der Quaddel (längste Achse) und der Durchmesser der Rötung (Erythema, kurze Achse) bestimmt. Der mittlere Quaddeldurchmesser wurde berechnet als der Durchschnitt der langen und kurzen Achse der Quaddel bei Erdnussextrakt abzüglich des Durchschnitts der Lang- und Kurzachse von der Kochsalzlösung (Negativkontrolle). Die Veränderung dieses mittleren Quaddeldurchmessers

Studie	Operationalisierung
	zum Studienende im Vergleich zum Ausgangswert wurde dargestellt. Um den Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen zu evaluieren, wurde ein ANCOVA-Modell erstellt. Die *Least Mean Squares* Effektschätzer wurden zusammen mit den jeweiligen 95 % KIs pro Behandlungsarm und die mittlere Differenz der *Least Squares* (AR101 minus Placebo) mit entsprechenden 95% KIs präsentiert. ***Analysepopulation und Imputationsmethoden*** Alle Analysen wurde in der pädiatrischen Teilgruppe (4 - 17 Jahre) der ITT-Population durchgeführt. Zur Einhaltung der statistischen Anforderungen des G-BA und des IQWiG, wurden Teile der Analysen post-hoc durchführt. Diese sind mit den entsprechenden Quellen gekennzeichnet.
ARC004	Operationalisierung wie in ARC003 Die jeweilige Baseline der Antikörperkonzentration sowie des Quaddeldurchmesser beim Pricktest, d.h. zum Start der Vorläuferstudie ARC003 sowie bei Studieneintritt in ARC004 wird explizit beschrieben.
ARC007	Operationalisierung wie in ARC003
ARC010	Operationalisierung wie in ARC003

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-220: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: Modulierung des Immunsystems in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARC003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC004	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARC003, ARC007 und ARC010 sind randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studien. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Die immunologischen Effekte der Erdnuss OIT wurden in allen Studien durch die Messung von Erdnuss-spezifischem IgE und IgG4-Antikörpern mit dem ImmunoCAP-Testsystem untersucht (ehemals UniCAP). Das ImmunoCAP-Testsystem ist ein validierter, automatisierter, quantitativer *in vitro* Test, der die Konzentration von zirkulierenden Antikörpern in humanem Serum oder Plasma misst und im Vergleich zu anderen *in vitro*-Systemen eine reproduzierbare Leistung aufweist (154). Die Konzentrationen der jeweiligen Antikörper wurden vor der *DBPCFC* erhoben, sodass ein immunmodulatorischer Effekt durch die vorherige Aufnahme von Erdnussallergenen ausgeschlossen werden kann. Medikamente, die durch einen immunmodulatorischen Effekt einen Einfluss auf die erhobenen Parameter haben könnten, wurden entweder allgemein nicht zugelassen oder deren Verwendung musste vor z.B. dem Pricktest eingestellt werden (5-Halbwertszeiten des Medikaments). Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die eine Verzerrung der Ergebnisse vermuten lassen. Das Verzerrungspotential wird daher für ARC003, ARC007 und ARC010 allgemein als niedrig eingeschätzt.

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. Da der Endpunkt *Modulierung des Immunsystems* durch Messung immunologischer Parameter erhoben wurde, wird der Einfluss des offenen, unkontrollierten Studiendesigns als nicht relevant verzerrend eingeschätzt. Das Verzerrungspotential wird daher auch für ARC004 für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Modulierung des Immunsystems in der Studie ARC003

Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in der Studie ARC003

Tabelle 4-221: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	372	68,95	146,37 (223,78)		123	74,8	198,81 (309,51)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	305	57,95	375,76 (591,45)	0,316 (0,346)	116	118,25	258,55 (413,02)	0,069 (0,344)	0,247349	0,17303-0,321668	<0,0001	0,718 (0,498-0,937)
Exit-*DBPCFC*	272	57,95	189,96 (286,96)	0,038 (0,325)	104	115,5	231,98 (327,11)	0,057 (0,247)	-0,018905	-0,088515--0,088515	0,5936	-0,062 (-0,289-0,165)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-221 zeigt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in den verschiedenen Phasen der Studie ARC003. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen 372 Werte von 372 Patienten aus der AR101-Gruppe und 124 Werte von 124 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101 Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE Konzentration zur Baseline bei 146,37 kAU/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 375,76 kAU/L und nahm im Verlauf der Erhaltungsphase auf 189,96 kAU/L wieder ab. Die jeweilige Standardabweichung ist allerdings mit über 200 kAU/L sehr hoch, sodass sich lediglich ein Trend ableiten kann. In der Placebo-Gruppe lässt sich dieser Verlauf der IgE Werte nicht erkennen. Zur Baseline lag der Mittelwert bei 198,81 kAU/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 258,55 kAU/L und zum Ende der Erhaltungsphase bei 231,98 kAU/L. Hier lag die Standardabweichung allerdings bei jedem Zeitpunkt bei über 300 kAU/L, es lässt sich für die Placebo-Gruppe also kein Trend ableiten.

Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in der Studie ARC003

Tabelle 4-222: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	353	0,57	1,173 (2,093)		116	0,61	1,215 (2,197)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	305	4,24	6,681 (7,403)	0,805 (0,466)	116	0,645	1,04 (1,098)	0,06 (0,227)	0,744	0,653261-0,835611	<0,0001	1,801 (1,549-2,053)
Exit-*DBPCFC*	274	6,195	14,179 (23,419)	1,047 (0,572)	104	0,57	1,033 (1,24)	0,03 (0,189)	1,017	0,90123-1,131915	<0,0001	2,049 (1,774-2,325)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-222 werden die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in den verschiedenen Phasen der Studie ARC003 dargestellt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und die Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen Werte von 353 von 372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 116 von 124 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101 Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4 Konzentration zur Baseline bei 1,173 mgA/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 6,681 mgA/L und bis zum Ende der Erhaltungsphase auf 14,179 mgA/L. In der Placebo-Gruppe lässt sich dieser durch die Immuntherapie verursachte ansteigende Verlauf nicht erkerkennen. Zur Baseline lag der Mittelwert bei 1,215 mgA/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 1,04 mgA/L und zum Ende der Erhaltungsphase nahezu konstant bei 1,033 mgA/L.

Veränderungen des Quaddeldurchmessers im Pricktest in der Studie ARC003

Tabelle 4-223: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	371	11	11,953 (4,884)		124	12,0	12,669 (5,733)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	304	7	7,748 (3,687)	-4,356 (5,009)	116	11,0	11,435 (4,625)	-0,922 (5,711)	-2,742	-3,831162--1,653759	<0,0001	-0,542 (-0,759--0,325)
Exit-*DBPCFC*	292	7,5	7,474 (3,382)	-2,5 (3,564)	115	10,5	11,774 (5,607)	-1,833 (3,753)	-3,434	-4,56352--2,304342	<0,0001	-0,66 (-0,88--0,439)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-223 werden die Veränderungen des Quaddeldurchmessers im Pricktest in den verschiedenen Phasen der Studie ARC003 gezeigt. Hierbei werden die Ergebnisse jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und das Studienende dargestellt. In der Baseline lagen Werte für 371 von 372 Patienten aus der AR101-Gruppe und allen Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe lag der Quaddeldurchmesser zu Beginn im Mittel bei 11,953 mm, in der Placebo-Gruppe vergleichbar bei 12,669 mm. Im Verlauf der Dosissteigerung und der darauffolgenden Erhaltungsphase lag der durch die allergische Reaktion auf Erdnuss-Allergen verursachte Quaddeldurchmesser in der AR101-Gruppe zu Studienende bei 7,748 mm, während er in der Placebo-Gruppe unverändert bei 11,435 mm lag. Damit lag für die Veränderung des Quaddeldurchmessers im Pricktest ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt p <0,0001 vor.

Modulierung des Immunsystems in der Studie ARC004

Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in der Studie ARC004

Tabelle 4-224: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/Lin der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	372	69	146,21 (223,79)	-	372	69	146,21 (223,79)	-
Baseline ARC003, nach Kohorte	105	77	135 (188,63)	-	30	41	179,98 (496,87)	-
Vorzeitiger Studienabbruch	4	87	89,415 (74,601)	-0,013 (0,671)	4	134	485,21 (793,56)	0,037 (0,183)
Exit Visit	96	37	93,5 (153,8)	-0,194 (0,313)	26	18	73,082 (127,3)	-0,288 (0,419)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Die Tabelle 4-224 zeigt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in der Studie ARC004. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline aus der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für die Exit-Visite der Studie ARC004 dargestellt. Für die Kohorte 1 lag in der Baseline der Studie ARC003 ein Mittelwert von 135 kAU/L (SD = 188,63), für die Kohorte 3A von 179,98 kAU/L (SD = 496,87) vor. In der Exit-Visite der Studie ARC004 konnten 96 Werte von 112 Patienten aus der Kohorte 1 sowie 26 Werte von 31 Patienten aus der Kohorte 3A verwendet werden. In der Kohorte 1 fiel der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration nach einem Jahr Behandlung in der Studie ARC003 + 28 Wochen auf 93,5 kAU/L (SD = 153,8), in der Kohorte 3A nach ARC003 + 56 Wochen fiel er auf 73,082 kAU/L (SD = 127,3).

Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in der Studie ARC004

Tabelle 4-225: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	353	0,57	1,173 (2,093)	-	353	0,57	1,173 (2,093)	-
Baseline ARC003, nach Kohorte	98	1	1,007 (2,112)	-	30	0	1,073 (2,176)	-
Vorzeitiger Studienabbruch	3	5	4,337 (1,405)	1,326 (0,161)	4	16	16,148 (11,357)	1,577 (0,48)
Exit Visit	89	7	11,631 (10,562)	1,119 (0,561)	25	10	13,809 (10,355)	1,222 (0,588)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-225 wird die Veränderung der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in der Studie ARC004 dargestellt. Hierbei wurden die Ergebnisse für die Baseline aus der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für die Exit-Visit der Studie ARC004 aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag zur Baseline der Studie ARC003 ein Mittelwert von 1,007 mgA/L (SD = 2,112), in der Kohorte 3A von 1,073 mgA/L (SD = 2,176) vor. In der Exit-Visit der Studie ARC004 wurden 89 Werte von 112 Patienten aus der Kohorte 1 und 25 Werte von 31 Patienten aus der Kohorte 3A verwendet. In der Kohorte 1 stieg der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration auf 11,631 mgA/L (SD = 10,562), in der Kohorte 3A stieg er ebenfalls auf 13,809 mgA/L (SD = 10,355).

Veränderungen des Quaddeldurchmessers im Pricktest in der Studie ARC004

Tabelle 4-226: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	371	11	11,953 (4,884)	-	371	11	11,953 (4,884)	-
Baseline ARC003, nach Kohorte	109	12	12,05 (4,775)	-	31	10	11,435 (5,072)	-
Vorzeitiger Studienabbruch	4	8	8,625 (3,66)	-4,125 (2,358)	3	8	6,167 (2,309)	-5,167 (1,893)
Exit Visit	103	7	7,274 (3,347)	-4,784 (5,324)	26	7	6,962 (3,137)	-4,577 (4,638)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Die Tabelle 4-226 zeigt die Veränderungen des Quaddeldurchmessers im Pricktest in der Studie ARC004 auf. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline aus der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für die Exit-Visit der Studie ARC004 dargestellt. In der Baseline der Studie ARC003 insgesamt lagen 371 Werte von 372 Patienten aus dem AR101-Arm vor. Für die Kohorte 1 lag in der Baseline der Studie ARC003 ein Mittelwert von 12,05 mm (SD = 4,775), für die Kohorte 3A von 11,435mm (SD = 5,072) vor. In der Exit-Visit der Studie ARC004 konnten 103 Werte von 112 Patienten aus der Kohorte 1, 26 Werte von 31 Patienten aus der Kohorte 3A verwendet werden. In der Kohorte 1 fiel der Mittelwert der Veränderung des Quaddeldurchmessers im Pricktest auf 7,274 mm (SD = 3,347), in der Kohorte 3A fiel er auf 6,962 mm (SD = 3,3137).

Modulierung des Immunsystems in der Studie ARC010

Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in der Studie ARC010

Tabelle 4-227: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	126	43,5	136,49 (241,99)	-	43	69,7	114,03 (140,68)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	98	62,15	286,11 (494,81)	0,273 (0,341)	36	74,15	147,16 (167,91)	0,097 (0,251)	0,175402	0,051681-0,299123	0,0058	0,555 (0,1644-0,9456)
Exit-*DBPCFC*	99	53	184,53 (357,85)	0,074 (0,376)	37	70,6	147,23 (190,57)	0,053 (0,251)	0,021369	-0,111503-0,154241	0,7508	0,0622 (-0,3182-0,4427)
Vorzeitiger Studien-abbruch	18	452	414,67 (303,1)	0,383 (0,371)	-	-	-	-	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-227 zeigt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in der Studie ARC010 zu verschiedenen Zeitpunkten. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und die Exit-*DBPCFC* dargestellt. 126 Werte von 132 Patienten aus dem AR101-Arm und 43 Werte von 43 Patienten aus dem Placebo-Arm lagen in der Baseline vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE Konzentration zur Baseline bei 136,49 kAU/L, stieg bis zum Ende der Dosissteigerung auf 286,11 kAU/L an und fiel in der Exit-*DBPCFC* wieder auf 184,53 kAU/L. Die jeweilige Standardabweichung lag über 200 kAU/L und deutet auf eine hohe interindividuelle Schwankung hin. In der Baseline der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 114,03 kAU/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 147,16 kAU/L und in der Exit-*DBPCFC* kaum verändert bei 147,23 kAU/L.

Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in der Studie ARC010

Tabelle 4-228: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	124	0,265	0,618 (1,19)	-	42	0,385	0,816 (1,274)	-	-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	98	2,275	4,03 (5,165)	-0,467 (0,635)	37	0,48	1,232 (2,218)	-0,067 (0,404)	-0,39924	-0,627861--0,170619	0,0007	-0,6919 (-1,0903--0,2934)
Exit-*DBPCFC*	98	3,265	5,198 (6,108)	-0,818 (0,662)	36	0,495	1,108 (1,965)	0,009 (0,28)	-0,826092	-1,055234--0,59695	<0,0001	-1,4283 (-1,8553--1,0012)
Vorzeitiger Studien-abbruch	18	1,155	1,815 (1,8)	-0,116 (0,335)	-	-	-	-	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-228 werden die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten in der Studie ARC010 dargestellt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und die Exit-*DBPCFC* aufgezeigt. Die Werte von 124 von 132 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 42 von 43 Patienten aus der Placebo-Gruppe lagen in der Baseline vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4 Konzentration zur Baseline bei 0,618 mgA/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 4,03 mgA/L und in der Exit-*DBPCFC* auf 5,198 mgA/L an. In der Placebo-Gruppe lässt sich dieser ansteigende Verlauf nicht nachweisen. Zur Baseline lag der Mittelwert bei 0,816 mgA/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 1,232 mgA/L und in der Exit-*DBPCFC* bei 1,108 mgA/L.

Veränderungen des Quaddeldurchmessers im Pricktest in der Studie ARC010

Tabelle 4-229: Veränderungen des Quaddeldurchmessers im Pricktest in der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	128	9,5	10,258 (3,781)	-	42	9,75	10,798 (4,257)	-	-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	103	7	7,184 (2,921)	-3,16 (4,723)	40	11	11,388 (5,103)	0,628 (5,274)	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	107	6	6,86 (3,348)	-3,519 (4,344)	40	9,5	10,613 (4,03)	-0,167 (4,772)	-3,352564	-5,009428--1,6957	0,0001	-0,756 (-1,135--0,378)
Vorzeitiger Studien-abbruch	19	9,5	9,947 (4,365)	-0,444 (4,246)	1	10,5	10,5 (0)	-2 (0)	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-229 zeigt die Veränderungen des Quaddeldurchmessers im Pricktest in den verschiedenen Phasen der Studie ARC010. Für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und die Exit-*DBPCFC* werden die Ergebnisse dargestellt In der Baseline konnten 128 Werte von 132 Patienten aus der AR101-Gruppe und 42 von 43 Patienten aus der Placebo-Gruppe verwendet werden. Der Quaddeldurchmesser in der AR101-Gruppe lag zu Beginn im Mittel bei 10,258 mm, sank zum Ende der Dosissteigerung auf 7,184 mm und lag bei der Abschlussvisite bei 6,86 mm. In der Placebo-Gruppe wurde ein Startwert von 10,798 mm zur Baseline beobachtet, dieser stieg leicht auf 11,388 mm zum Ende der Dosissteigerung und war zum Studienende bei 10,613 mm. Für die Veränderung des Quaddeldurchmessers im Pricktest lag ein durch die Behandlung mit AR101 vermittelter statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,0001).

Modulierung des Immunsystems in der Studie ARC007

Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in der Studie ARC007

Tabelle 4-230: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	336	94,95	180,23 (241,39)	-	167	81,5	147,86 (191,99)	-	-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	265	317	498,81 (615,28)	0,403 (0,375)	157	86,9	207,29 (241,86)	0,103 (0,287)	0,300047	0,231664-0,36843	<0,0001	0,872(0,666-1,079)
Vorzeitiger Studien-abbruch	59	385	539,51 (527,86)	0,382 (0,318)	3	238	269 (114,69)	0,194 (0,365)	-	-	-	-
Fehlend	14	531,5	583,9 (667,02)	0,238 (0,31)	8	55,95	126,3 (138,48)	0,109 (0,208)	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-230 zeigt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten in der Studie ARC007. In der Baseline lagen 336 Werte von 337 Patienten aus der AR101-Gruppe und 167 Werte von 168 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Im AR101-Arm lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE Konzentration zur Baseline bei 180,23 kAU/L und stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 498,81 kAU/L mit einer hohen Standardabweichung von 615,28 kAU/L. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 147,86 kAU/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 207,29 kAU/L. Von 14 Patienten aus dem AR101-Arm und 8 Patienten aus dem Placebo-Arm lagen keine Daten vor.

Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in der Studie ARC007

Tabelle 4-231: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	307	1	1,538 (2,544)	-	153	1	1,683 (3,166)	-	-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	264	5	8,109 (7,782)	0,818 (0,41)	156	1	1,498 (2,879)	-0,004 (0,167)	0,822013	0,750924-0,893103	<0,0001	2,415 (2,146-2,684)
Vorzeitiger Studien-abbruch	58	2	4,08 (5,04)	0,478 (0,375)	3	1	0,837 (0,372)	-0,006 (0,088)	-	-	-	-
Fehlend	14	7	10,534 (9,525)	0,704 (0,529)	8	0	0,678 (0,453)	0,091 (0,187)	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-231 werden die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC007 dargestellt. Die Werte von 307 von 337 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 153 von 168 Patienten aus der Placebo-Gruppe lagen in der Baseline vor. Im AR101-Arm lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4 Konzentration zur Baseline bei 1,538 mgA/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 8,109 mgA/L an. Im Placebo-Arm lässt sich dieser ansteigende Verlauf nicht beobachten. Zur Baseline lag der Mittelwert bei 1,683 mgA/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 1,498 mgA/L. Zwischen den Behandlungsgruppen lag ein statistisch signifikanter Effekt vor ($p < 0,0001$).

Veränderungen des Quaddeldurchmessers im Pricktest in der Studie ARC007

Tabelle 4-232: Veränderungen des Quaddeldurchmessers im Pricktest in der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	337	13,5	15,538 (6,914)	-	167	13,5	14,991 (5,569)	-	-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	250	8	8,825 (4,821)	-6,436 (6,959)	153	12	13,121 (5,806)	-1,638 (6,193)	-	-	-	-
Exit Visit	202	7,5	8,661 (5,134)	-6,922 (7,448)	132	12,25	13,275 (6,262)	-1,67 (6,598)	-5,252	-6,825926--3,678161	<0,0001	-0,739 (-0,967--0,512)
Vorzeitiger Studien-abbruch	59	9,5	10,763 (5,624)	-5,119 (7,211)	3	13,5	13,333 (4,252)	-4,167 (3,617)	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-232 zeigt die Veränderungen des Quaddeldurchmessers im Pricktest in den verschiedenen Phasen der Studie ARC007. Hierbei werden die Ergebnisse jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und das Studienende dargestellt sowie vorzeitige Abbrüche festgestellt. In der Baseline konnten die Werte von allen Patienten aus der AR101-Gruppe und der Placebo-Gruppe vor. Der Quaddeldurchmesser in der AR101-Gruppe lag zu Beginn im Mittel bei 15,538 mm, sank zum Ende der Dosissteigerung auf 8,825 mm und lag bei der Abschlussvisite bei 8,661 mm. In der Placebo-Gruppe wurde ein Startwert von 14,991 mm zur Baseline beobachtet, dieser fiel leicht auf 13,121 mm zum Ende der Dosissteigerung und war zu Studienende bei 13,275 mm. Es lag somit für die Veränderung des Quaddeldurchmessers im Pricktest ein durch Behandlung mit AR101 vermittelter statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Zusammenfassung des Endpunkts Modulierung des Immunsystems

AR101 ist das erste zugelassene Medikament, dass eine Erdnussallergie im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie kausal behandelt. Das Ziel dieser Behandlung ist es, einen Zustand der klinisch relevanten Desensibilisierung durch eine Modulierung des Immunsystems zu erreichen und aufrechtzuerhalten. Das Niveau der (De-)Sensibilisierung kann mittels Konzentration an Erdnuss-spezifischen IgE-Antikörpern oder einem Hautpricktest erfolgen. Zusätzlich kann auch die Konzentration an Erdnuss-spezifischen IgG4-Antikörpern Aufschluss über den Verlauf der Therapie geben. Eine Allergen-Immuntherapie zielt generell auf eine Reduktion der Sensibilisierung durch eine Modulierung des Immunsystems ab, um die Häufigkeit und Symptomschwere allergischer Reaktionen zu reduzieren und die Betroffenen vor diesen zu schützen.

Tabelle 4-233: Zusammenfassung des Endpunkts Modulierung des Immunsystems über alle Studien

	Ende der Dosissteigerung				***Studie gesamt/Exit-DBPCFC***			
Modulierung des Immunsystems	**AR101**	**Placebo**	**Hedges' g [95% KI]**	**p-Wert**	**AR101**	**Placebo**	**Hedges' g [95% KI]**	**p-Wert**
Veränderung der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L								
ARC003 Baseline Exit Screening bis Exit* (SD)	 146,37 (223,78) 375,76 (591,45) 0,316 (0,346)	 198,81 (309,51) 258,55 (413,02) 0,069 (0,344)	 0,718 (0,498-0,937)	 <0,0001	 146,37 (223,78) 189,96 (286,96) 0,038 (0,325)	 198,81 (309,51) 231,98 (327,11) 0,057 (0,247)	 -0,062 (-0,289-0,165)	 0,5936
ARC010 Baseline Exit Screening bis Exit* (SD)	 136,49 (241,99) 286,11 (494,81) 0,273 (0,341)	 114,03 (140,68) 147,16 (167,91) 0,097 (0,251)	 0,555 (0,164-0,946)	 0,0058	 136,49 (241,99) 184,53 (357,85) 0,074 (0,376)	 114,03 (140,68) 147,23 (190,57) 0,053 (0,251)	 0,062 (-0,3182-0,4427)	 0,7508
ARC007 Baseline Exit Screening bis Exit* (SD)	 180,23 (241,39) 498,81 (615,28) 0,403 (0,375)	 147,86 (191,99) 207,29 (241,86) 0,103 (0,287)	 0,872 (0,666-1,079)	 <0,0001	 - 	 - 	 - 	 -
ARC004 Baseline (ARC003) Kohorte 1 (28 W) Kohorte 3A (56 W)	 - 	 - 	 - 	 - 	 146,21 (223,79) 93,3 (153,8) 73,082 (127,3)	 - 	 - 	 -
Veränderung der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L								
ARC003	1,173 (2,093)	1,215 (2,197)	1,801 (1,549-	<0,0001	1,173 (2,093)	1,215 (2,197)	2,049 (1,774-	<0,0001

	Ende der Dosissteigerung				***Studie gesamt/Exit-DBPCFC***			
Modulierung des Immunsystems	**AR101**	**Placebo**	**Hedges' g [95% KI]**	**p-Wert**	**AR101**	**Placebo**	**Hedges' g [95% KI]**	**p-Wert**
Baseline Exit Screening bis Exit* (SD)	6,681 (7,403) 0,805 (0,466)	1,04 (1,098) 0,06 (0,227)	2,053)		14,179 (23,419) 1,047 (0,572)	1,033 (1,24) 0,03 (0,189)	2,325)	
ARC010 Baseline Exit Screening bis Exit* (SD)	0,618 (1,19) 4,03 (5,165) -0,467 (0,635)	0,816 (1,274) 1,232 (2,218) -0,067 (0,404)	-0,692 (-1,09--0,293)	0,0007	0,618 (1,19) 5,198 (6,108) -0,818 (0,662)	0,816 (1,274) 1,108 (1,965) 0,009 (0,28)	-1,428 (-1,855--1,001)	<0,0001
ARC007 Baseline Exit Screening bis Exit* (SD)	1,538 (2,544) 8,109 (7,782) 0,818 (0,41)	1,683 (3,166) 1,498 (2,879) -0,004 (0,167)	2,415 (2,146-2,684)	<0,0001	-	-	-	-
ARC004 Baseline (ARC003) Kohorte 1 (28 W) Kohorte 3A (56 W)	-	-	-	-	1,173 (2,093) 1,119 (0,561) 1,222 (0,588)	-	-	-
Veränderung des Quaddeldurchmessers im Pricktest in mm								
ARC003 Baseline Exit Screening bis Exit* (SD)	11,953 (4,884) 7,748 (3,687) -4,356 (5,009)	12,669 (5,733) 7,748 (3,687) -0,922 (5,711)	-0,542 (-0,76--0,325)	<0,0001	11,953 (4,884) 7,747 (3,382) -2,5 (3,564)	12,669 (5,733) 11,774 (5,607) -1,833 (3,75)	-0,66 (-0,88- -0,439)	<0,0001
ARC010 Baseline Exit Screening bis Exit* (SD)	10,258 (3,781) 7,184 (2,921) -3,16 (4,723)	10,798 (4,257) 11,388 (5,103) 0,628 (5,274)	-	-	10,258 (3,781) 6,86 (3,348) -3,519 (4,344)	10,798 (4,257) 10,613 (4,03) -0,167 (4,77)	-0,756 (-1,135--0,378)	0,0001
ARC007 Baseline Exit Screening bis Exit* (SD)	15,538 (6,914) 8,825 (4,821) -6,436 (6,959)	14,991 (5,569) 13,121 (5,806) -1,638 (6,193)	-	-	-	-	-	-
ARC004 Baseline (ARC003) Kohorte 1 (28 W) Kohorte 3A (56 W)	-	-	-	-	11,953 (4,884) 7,274 (3,347) 6,962 (3,137)	-	-	-
*Mittelwertsänderung zur Baseline (Mean Change from Baseline) Quellen: (143-145, 149)								

In allen zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien konnte die für eine wirksame Allergen-Immuntherapie typische Entwicklung der jeweiligen Parameter beobachtet werden (s. Tabelle 4-233). Die Erdnuss-spezifische IgE-Konzentration stieg bei Probanden der AR101-Gruppe zunächst bis zum Ende der Dosissteigerung an und fiel dann aufgrund der kontinuierlich zunehmenden Desensibilisierung durch die Behandlung mit AR101 wieder ab. Die IgG4-Konzentration stieg über alle Phasen hinweg von 0,6 - 1,6 mgA/mL auf etwa 5 - 11 mgA/L zu Studienende an. In der Placebo-Gruppe konnte keine Änderung beobachtet werden. Diese Zunahme der IgG4-Werte im Laufe der Behandlungsphasen zusammen mit der langfristigen Abnahme der IgE-Konzentration im AR101-Arm zeigen auf, dass eine erfolgreiche Desensibilisierung gegen Erdnuss durch die Behandlung mit AR101 stattfand (19-22, 24, 155). In der Placebo-Gruppe waren diese Entwicklungen nicht beobachtbar (Tabelle 4-233).

Darüber hinaus demonstrierten alle immunologischen Parameter bei einer weiterführenden Behandlung mit AR101 bis zu 24 Monaten in der Studie ARC004 die fortschreitende bzw. mindestens erhaltende Desensibilisierung des Patienten. Während etwa die Konzentration an Erdnuss-spezifischen IgE Antikörpern in der AR101-Gruppe nach dem ersten Jahr in Studie ARC003 ungefähr wieder auf dem Niveau der Ausgangswerte lag (etwa 190 kAU/L), fielen diese bei weiterer Behandlung in Studie ARC004 unter 100 kAU/L (Tabelle 4-233). Grundsätzlich sind die Behandlungsunterschiede allerdings aufgrund der hohen Schwankungen zwischen verschiedenen Probanden und der daraus resultierenden hohen Standardabweichung nur teilweise als statistisch signifikant eingestuft.

Eine bedeutsame Desensibilisierung konnte ebenfalls durch den Pricktest nachgewiesen werden. Dieser stellt eine epikutane Provokationstestung der Haut dar und erlaubt eine Einschätzung des Ausmaßes der allergischen Reaktion des Probanden über den Quaddeldurchmesser. Dieser lag in allen zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien zu Beginn bei etwa 10 - 12 mm. Ein Großteil der Literatur deutet darauf hin, dass ein Patient mit einem Quaddeldurchmesser im Pricktest von ≥ 8 mm mit einer 95%igen Wahrscheinlichkeit in einer Nahrungsmittelprovokation auf Erdnuss positiv reagieren würde (25, 26). Während die Werte der Placebo-Gruppe sich bis zum Ende der Studie nur marginal veränderten, wurde der Quaddeldurchmesser der Probanden in der AR101-Gruppe zu Studienende statistisch signifikant auf etwa 6,8 – 7,4 mm reduziert (ARC003: 7,4 mm, ARC010: 6,86 mm). Auch dieser Effekt konnte durch eine fortschreitende Behandlung mit AR101 über 24 Monate weiter erhalten bzw. verbessert werden (Kohorte 3A der Studie ARC004: 6,96 mm).

Erdnussallergiker leiden sowohl unter allergischen Reaktionen als auch erheblich unter der Angst davor, diese Reaktionen zu erleiden (28, 41). Die Veränderung an Erdnuss-spezifischen IgE- und IgG4-Antikörpern im Serum zeigt die Reduktion des Risikos für eine allergische Reaktion im Rahmen einer erfolgreichen Immunmodulation durch die Behandlung mit AR101 (61). Darüber hinaus manifestiert sich die erfolgreiche Desensibilisierung durch eine geringer ausgeprägte allergische Reaktion der Haut bei Kontakt mit Erdnuss-Allergenen im Pricktest.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde aufgrund der Unterschiede im Studiendesign der zur Bewertung des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien nicht durchgeführt. Eine detaillierte Rationale zu dieser Vorgehensweise wird in der Methodik unter 4.2.5.3 gegeben.

Übertragbarkeit in den deutschen Versorgungskontext:

Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Die Studien ARC003/ARC004 und ARC010 repräsentieren direkt den europäischen Versorgungskontext, da die Studie ARC010 komplett, und ARC003/ARC004 zum Teil in Europa durchgeführt wurden. Der Anteil deutscher Patienten in der europäischen Studie ARC010 beträgt etwa 16 %. Ein Teil der Patienten der Studie ARC003 sowie alle Patienten der Studie ARC007 wurden im nordamerikanischen Versorgungskontext (USA und Kanada) behandelt und untersucht. Dieser kann als übertragbar angesehen werden, da obwohl die Häufigkeit der Erdnussallergie in den USA im Vergleich zu Europa bzw. Deutschland als höher eingeschätzt wird, die generelle Natur der Krankheit mit großer Wahrscheinlichkeit als weitestgehend unabhängig von regionalen Unterschieden angesehen werden (128-132, 146). Es existieren keine Anzeichen für eine unterschiedliche Ausprägung der Symptome in verschiedenen Regionen, was sich in vergleichbaren Behandlungsleitlinien widerspiegelt (9, 10, 17, 84, 136, 137, 147). Die in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien verwendeten Parameter zur Demonstration einer erfolgreichen Modulation des Immunsystems durch Desensibilisierung werden auch in deutschen Praxen zum alltäglichen Nachweis der Sensibilisierung auf Erdnüsse herangezogen (3). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird daher als gegeben angesehen.

4.3.1.3.1.8 Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-234: Operationalisierung des Endpunkts: Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
ARC003	Die Analyse der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität wurde sowohl wie im ursprünglich SAP geplant sowie anhand einer post-hoc neu definierten Analyse durchgeführt. Zur Gewährleistung größtmöglicher Transparenz und Vermeidung von Verzerrung, werden beide Analysen dargestellt. ***Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität - FAQLQ*** Die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität wurde mittels FAQLQ - Fragebogen erhoben (*Food Allergy related Quality of Life Questionnaire*). Dieser Erkrankungs-spezifische Fragebogen ist ein validiertes und etabliertes Instrument zur Erfassung der selbstberichteten Lebensqualität von Patienten mit Erdnussallergie (70-74). Die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität wurde mittels FAQLQ Fragebogen zu Beginn der Studie (vor der Screening-*DBPCFC*) sowie nach Beendigung der Studie (nach der Exit-*DBPCFC* und nach der Entblindung) bzw. nach vorzeitigem Therapieabbruch evaluiert. In der Studie erhielt der Proband je nach Altersgruppe eine unterschiedliche Form des Fragebogens: 8 - 12 Jahre und 13 - 17 Jahre. Zusätzlich erhielten die Eltern/Betreuer des Probanden einen FAQLQ in der *Parent Form*, ebenfalls nach Altersgruppe des Kindes: 4 - 12 Jahre und 13 - 17 Jahre. Die Analyse der Daten und Darstellung der Ergebnisse erfolgte innerhalb der FAQLQ - Formen und jeweiligen Altersgruppen. Der Fragebogen bestand je nach verwendetem Instrument aus mehreren Domänen mit jeweils einzelnen Elementen. Die Domänen bezogen sich je nach Form des Fragebogens auf die Themen der Allergenmeidung, diätetische Einschränkungen, Besorgnis um die Gesundheit, emotionale Auswirkung, Risiko einer versehentlichen Allergenexposition und soziale Einschränkungen. Jede Frage wurde auf Basis einer siebenstufigen Skala bewertet. Die Punktzahl reichte von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 6 (extreme Beeinträchtigung) und wurde entsprechend mit 1 bis 7 Punkten bewertet. Somit stellt eine Verringerung der Punktzahl eine Verbesserung der Lebensqualität dar. Das arithmetische Mittel für die einzelnen Domänen wurde mit den Punktzahlen aller nicht fehlenden Elemente gebildet. Für die Gesamtpunktzahl wurde der Durchschnitt aller Domänen berechnet. Wenn weniger als 80 % der Elemente vollständig waren, wurde die Gesamtpunktzahl nicht berechnet. Wenn weniger als 80 % der Elemente innerhalb einer Domäne vollständig waren, wurde die Domänenbewertung ebenfalls nicht berechnet. Die erhobenen Daten zu den Gesamt- und Domänenwerten sowie deren Änderungen gegenüber dem Ausgangswert wurden nach Altersgruppe und Form des verwendeten FAQLQ dargestellt. Die Analysen der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Gesamt- und Domänenbewertung wurden mit ANCOVA-Modellen durchgeführt. ***Analysepopulation und Imputationsmethoden*** Alle Analysen wurde in der pädiatrischen Teilgruppe (4 - 17 Jahre) der ITT-Population durchgeführt. Zur Einhaltung der statistischen Anforderungen des G-BA und des IQWiG, wurden Teile der

Studie	Operationalisierung
	Analysen post-hoc durchführt. Diese sind mit den entsprechenden Quellen gekennzeichnet.
ARC004	Operationalisierung wie in ARC003
ARC010	Die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität wurde grundsätzlich wie für die Studie ARC003 beschrieben erhoben. Unterschiede werden im Folgenden beschrieben. ***Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität - FAQLQ*** Im Vergleich zur Operationalisierung der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität in der Studie ARC003, wurde der FAQLQ der *Parent Form* für die Eltern der Probanden der Altersgruppe von 4 - 12 Jahren zur Analyse der Daten und Darstellung der Ergebnisse nochmals in die Altersgruppen von 4 - 6 Jahren und 7 - 12 Jahren unterteilt. FAQLQ – *Parent Form (4 - 12 Jahre)*: • Wenn Ihr Kind 4 bis 6 Jahre alt ist, beantworten Sie bitte Abschnitt A und Abschnitt B. • Wenn Ihr Kind 7 Jahre und älter ist, beantworten Sie bitte Abschnitt A, Abschnitt B und Abschnitt C.
ARC007	Die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität wurde grundsätzlich wie für die Studie ARC003 beschrieben erhoben. Unterschiede werden im Folgenden beschrieben. ***Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität - FAQLQ*** Die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität wurde grundsätzlich wie für die Studie ARC003 beschrieben erhoben. Unterschiede werden im Folgenden beschrieben. Im Vergleich zur Operationalisierung der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität in der Studie ARC003, wurde der FAQLQ der *Parent Form* für die Eltern der Probanden der Altersgruppe von 4 - 12 Jahren zur Analyse der Daten und Darstellung der Ergebnisse nochmals in die Altersgruppen von 4 - 6 Jahren und 7 - 12 Jahren unterteilt. FAQLQ – *Parent Form (4 - 12 Jahre)*: • Wenn Ihr Kind 4 bis 6 Jahre alt ist, beantworten Sie bitte Abschnitt A und Abschnitt B. • Wenn Ihr Kind 7 Jahre und älter ist, beantworten Sie bitte Abschnitt A, Abschnitt B und Abschnitt C. Die Analyse wurde in der Safety-Population durchgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-235: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARC003	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ARC004	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ARC010	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ARC007	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARC003, ARC010 und ARC007 sind randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studien. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Die Erhebung der Lebensqualität wurde zu Beginn der Studie verblindet sowie nach der Studie direkt nach der Entblindung durchgeführt. Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die eine Verzerrung der Ergebnisse vermuten lassen. Das Verzerrungspotential der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität wird dennoch für ARC003, ARC010 und ARC007 als hoch eingeschätzt.

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. In der Studie ARC003 wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts bereits als hoch eingeschätzt. Daher wird das Verzerrungspotential der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität in der Folgestudie ARC004 ebenfalls als hoch eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in der Studie ARC003

Die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität wurde mittels FAQLQ - Fragebogen erhoben (Food Allergy related Quality of Life Questionnaire). Der Fragebogen bestand je nach verwendetem Instrument aus mehreren Domänen mit jeweils einzelnen Elementen. Das arithmetische Mittel für die einzelnen Domänen wurde mit den Punktzahlen aller nicht fehlenden Elemente gebildet. Die Punktzahl reichte von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 6 (extreme Beeinträchtigung) und wurde entsprechend mit 1 bis 7 Punkten bewertet. Somit stellt eine Verringerung der Punktzahl eine Verbesserung der Lebensqualität dar.

Tabelle 4-236: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	146	4,250	4,223 (1,300)		56	4,396	4,401 (1,411)		-	-	-	-
Early Termination Visit	24	4,271	4,078 (1,126)	-0,090 (1,185)	2	3,042	3,042 (0,589)	-0,479 (0,678)	0,388680	-1,392324-2,169684	0,6559	0,3470 (-1,1011-1,7951)
Exit Visit	113	3,625	3,763 (1,304)	-0,422 (1,139)	51	4,000	4,147 (1,338)	-0,223 (1,231)	-0,199108	-0,596067-0,197851	0,3233	-0,171 (-0,509-0,166)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-237: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	49 (46,67)	25 (50)	0,6977
MID < 0,5	56 (53,33)	25 (50)	

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
Summe	105 (100)	50 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-236 zeigt die Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline und das Studienende sowie zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs (Early Termination Visit) dargestellt. In der Baseline lagen die Daten von 146/146 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 56/56 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Im AR101-Arm lag die mittels FAQLQ erhobene Lebensqualität bei 4,223 Punkten (SD: 1,3 Punkte) und in der Placebo-Gruppe bei 4,401 Punkten (SD: 1,41 Punkte) – beide Gruppen waren demnach vergleichbar. Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 113/146 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 51/56 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor.

Die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zu Studienende in der Behandlungsgruppe im Mittel leicht um -0,422 Punkte (SD: 1,139 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,223 Punkte (SD: 1,231 Punkte). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-237).

Tabelle 4-238: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	86	4,711	4,664 (1,173)		29	4,522	4,407 (1,041)		-	-	-	-
Early Termination Visit	16	3,848	4,062 (1,225)	-0,560 (0,711)	2	4,804	4,804 (1,998)	0,630 (0,830)				-1,7549 (-3,3327- -0,1770)

Zeitpunkt	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Exit Visit	70	4,239	4,223 (1,175)	-0,442 (0,915)	23	4,174	4,204 (1,045)	-0,321 (0,967)	-0,120790	-0,568441-0,326861	0,5931	-0,1316 (-0,6076-0,3443)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-239: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	24 (36,92)	9 (39,13)	0,8509
MID < 0,5	41 (63,08)	14 (60,87)	
Summe	65 (100)	23 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-238 zeigt die Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline und das Studienende sowie zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs (Early Termination Visit) dargestellt. In der Baseline lagen die Daten von 86/86 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 29/29 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe betrug die mittels FAQLQ gemessene Lebensqualität 4,664 Punkte (SD: 1,173 Punkte) und in der Placebo-Gruppe betrug sie 4,407 Punkte (SD: 1,041 Punkte). Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 70/86 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 23/29 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor.

In der Behandlungsgruppe verbesserte sich die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bis zu Studienende im Mittel um -0,442 Punkte (SD: 0,915 Punkte) und in der Placebo-Gruppe um -0,321 Punkte (SD: 0,967 Punkte). Anhand der Responderanalyse zum

Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-239).

Tabelle 4-240: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	249	3,833	3,858 (1,364)		87	4,231	4,044 (1,453)		-	-	-	-
Early Termination Visit	41	3,633	3,539 (1,337)	-0,225 (0,882)	2	5,133	5,133 (1,037)	0,667 (2,593)	-0,891913	-2,306902 -0,523075	0,2099	-0,9478 (-2,3835-0,4880)
Exit Visit	213	3,833	3,772 (1,393)	-0,027 (1,090)	87	4,233	3,935 (1,412)	-0,085 (1,333)	0,057741	-0,243748 -0,359230	0,7064	0,050 (-0,207-0,307)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-241: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	63 (32,47)	24 (28,92)	0,5589
MID < 0,5	131 (67,53)	59 (71,08)	
Summe	194 (100)	83 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-240 zeigt die von den Eltern mittels FAQLQ berichtete Veränderung der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität der Kinder zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline und das Studienende sowie zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs (Early Termination Visit) dargestellt. In der Baseline lagen die Daten von 249/249 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 87/87 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Im AR101-Arm betrug der Mittelwert für die über FAQLQ erfasste Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität 3,858 Punkte (SD: 1,364 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag er bei 4,044 Punkten (SD: 1,453 Punkte). Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 213/249 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 87/87 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor.

Es konnte kein signifikanter Behandlungsunterschied der über die FAQLQ gemessenen Lebensqualität festgestellt werden (p = 0,7064). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zeigte ebenfalls keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-241).

Tabelle 4-242: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	79	4,741	4,555 (1,202)		27	4,259	4,111 (1,221)		-	-	-	-
Early Termination Visit	16	4,444	4,153 (1,296)	-0,024 (0,799)	2	4,056	4,056 (0,864)	-0,241 (0,445)	0,216931	-1,045689 -1,479551	0,7180	0,2978 (-1,1874-1,7830)
Exit Visit	70	4,444	4,336 (1,106)	-0,134 (0,865)	23	4,556	4,332 (1,226)	0,220 (0,924)	-0,354029	-0,798250 -0,090191	0,1167	-0,4073 (-0,9082-0,0936)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-243: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	19 (31,67)	3 (14,29)	0,1233
MID < 0,5	41 (68,33)	18 (85,71)	
Summe	60 (100)	21 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-242 zeigt die von den Eltern mittels FAQLQ berichtete Veränderung der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität der Kinder zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline und das Studienende sowie zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs (Early Termination Visit) dargestellt. In der Baseline lagen die Daten von 79/79 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 27/27 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Im AR101-Arm betrug der gemessene Wert für die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität im Mittel 4,555 Punkte (SD: 1,202 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 4,111 Punkten (SD: 1,221 Punkte). Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 70/79 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 23/27 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor.

Es konnte kein signifikanter Behandlungsunterschied der über die FAQLQ gemessenen Lebensqualität festgestellt werden (p = 0,1167). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte mittels Responderanalyse kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-243).

Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in der Studie ARC004

Tabelle 4-244: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	146	4,250	4,223 (1,300)	-	146	4,250	4,223 (1,300)	-
Baseline ARC003, nach Kohorte	32	4,442	4,478 (1,284)	-	9	3,788	3,594 (1,219)	-
Vorzeitiger Studienabbruch	1	2,089	2,089 ()	-1,225 ()	1	3,507	3,507 ()	0,232 ()
Exit Visit	40	3,809	3,804 (1,47)	-0,604 (1,343)	10	3,558	3,294 (1,677)	-0,529 (1,785)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Tabelle 4-245: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	17 (56,7)	2 (25)
MID < 0,5	13 (43,3)	6 (75)

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-244 werden die Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das Studienende und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs aufgezeigt. In

der Kohorte 1 lag der Mittelwert in der Studie ARC003 zur Baseline bei 4,478 Punkten (SD: 1,284 Punkte), in der Kohorte 3A bei 3,594 Punkten (SD: 1,219 Punkte). Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 40 Patienten aus der Kohorte 1 und von 10 Patienten aus der Kohorte 3A vor. Der Mittelwert der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten zwischen 8 - 12 Jahren in der Kohorte 1 verbesserte sich um -0,604 Punkte (SD: 1,343), in der Kohorte 3A um -0,529 Punkte (SD: 1,785).

Der Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 lag in der Kohorte 1 bei 56,7 %, in der Kohorte 3A bei 25 % (s. Tabelle 4-245).

Tabelle 4-246: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	86	4,711	4,664 (1,173)	-	86	4,711	4,664 (1,173)	-
Baseline ARC003, nach Kohorte	25	4,51	4,538 (1,139)	-	8	5,227	5,096 (1,168)	-
Vorzeitiger Studienabbruch	2	4,186	4,186 (1,403)	-2,008 ()	1	4,106	4,106 ()	0,2()
Exit Visit	29	3,684	3,956 (1,245)	-0,56 (1,053)	7	4,854	4,474 (1,178)	-0,963 (0,98)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Tabelle 4-247: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	9 (52,9)	4 (66,7)

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID < 0,5	8 (47,1)	2 (33,3)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-246 zeigt die Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 zu verschiedenen Zeitpunkten. Für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das Studienende und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs wurden die Ergebnisse aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag er der Mittelwert zur Baseline bei 4,538 Punkten (SD: 1,139 Punkte) und in der Kohorte 3A bei 5,096 Punkten (SD: 1,168 Punkte). Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 29 Patienten aus der Kohorte 1 sowie von 7 Patienten aus der Kohorte 3A vor. Hierbei verbesserte sich der Mittelwert der mittels FAQLQ gemessene Lebensqualität in der Kohorte 1 um -0,56 Punkte (SD: 1,053 Punkte) in der Kohorte 3A um -0,963 Punkte (SD: 0,98 Punkte). Eine klinisch relevante Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zeigten in der Kohorte 1 52,9 % der Patienten sowie 66,7 % der Patienten in der Kohorte 3A (s. Tabelle 4-247).

Tabelle 4-248: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	249	3,833	3,858 (1,364)	-	249	3,833	3,858 (1,364)	-
Baseline ARC003, nach Kohorte	10	3,577	3,338 (1,411)	-	6	3,717	3,543 (1,387)	-
Vorzeitiger Studienabbruch	0	0	0	0	0	0	0	0
Exit Visit	11	3,369	3,506 (1,108)	0,255 (1,026)	6	4,475	4,378 (0,633)	0,917 (1,281)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Tabelle 4-249: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	1 (11,1)	0 (0)
MID < 0,5	8 (88,9)	5 (100)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-248 zeigt die von den Eltern mittels FAQLQ berichtete Veränderung der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität der Kinder zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie dem Studienende und dem Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. Der Mittelwert für die über FAQLQ erfasste Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität lag in der Kohorte 1 zur Baseline der Studie ARC003 bei 3,338 Punkten (SD: 1,411 Punkte) und in der Kohorte 3A bei 3,543 Punkten (SD: 1,387 Punkte). Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 11 Patienten aus der Kohorte 1 und von 6 Patienten aus der Kohorte 3A vor. In der Kohorte 1 lag der Mittelwert für die über FAQLQ erfasste Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bei 3,506 Punkten (SD: 1,108 Punkte), in der Kohorte 3A lag er bei 4,378 Punkten (SD: 0,633 Punkte). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zeigte, dass 11,1 % der Patienten aus der Kohorte 1 sowie kein Patient aus der Kohorte 3A diese Veränderung vorwiesen (s. Tabelle 4-249).

Tabelle 4-250: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	79	4,741	4,555 (1,202)	-	79	4,741	4,555 (1,202)	-
Baseline ARC003, nach Kohorte	24	4,83	4,807 (1,184)	-	8	4,575	4,523 (1,065)	-

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Vorzeitiger Studienabbruch	2	3,948	3,948 (1,098)	-0,762 ()	1	4,076	4,076 ()	0,755 ()
Exit Visit	29	3,986	4,15 (1,037)	-0,476 (0,638)	7	3,917	3,856 (0,469)	-1,121 (0,639)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Tabelle 4-251: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	6 (37,5)	5 (83,3)
MID < 0,5	10 (62,5)	1 (16,7)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-250 zeigt die von den Eltern mittels FAQLQ berichtete Veränderung der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität der Kinder zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 auf. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie das Studienende und dem Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. Der Mittelwert für die Kohorte 1 lag zur Baseline bei 4,807 Punkten (SD: 1,184 Punkte) und in der Kohorte 3A bei 4,523 Punkten (SD: 1,065 Punkte). In der Abschlussvisite lagen die Daten von 29 Patienten aus der Kohorte 1 sowie von 7 Patienten aus der Kohorte 3A vor. Der gemessene Wert für die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich hierbei im Mittel in der Kohorte 1 um -0,476 Punkte (SD: 0,638 Punkte) und in der Kohorte 3A um -1,121 Punkte (SD: 0,639 Punkte). Die klinisch relevante Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 mittels Responderanalyse erreichten 37,5 % der Patienten aus der Kohorte 1 sowie 83,3 % der Patienten aus der Kohorte 3A (s. Tabelle 4-251).

Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in der Studie ARC010

Tabelle 4-252: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	43	3,914	4,061 (1,242)	-	15	4,072	4,029 (1,611)	-	-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	6	3,652	3,675 (1,692)	-0,129 (0,796)	1	1,989	1,989 (,)	0,051 (,)	-0,18034	-2,390807-2,030123	0,8422	-
Exit Visit	29	3	3,359 (1,375)	-0,686 (1,269)	15	4,116	4,428 (1,443)	0,536 (0,914)	-1,22136	-2,020219--0,422501	0,0037	-1,072 (-1,7741--0,3699)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Tabelle 4-253: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	16 (48,48)	2 (14,29)	0,0274
MID < 0,5	17 (51,52)	12 (85,71)	
Summe	33 (100)	14 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-252 werden die Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Patienten zwischen 8 - 12 Jahren zu verschiedenen Zeitpunkten aus der Studie ARC010 aufgezeigt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline und das Studienende sowie zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. Die Daten von 43/43 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 15/15 Patienten aus der Placebo-Gruppe lagen in der Baseline vor. In der AR101-Gruppe lag die mittels FAQLQ erhobene Lebensqualität bei 4,061 Punkten (SD: 1,242 Punkte) und in der Placebo-Gruppe bei 4,029 Punkten (SD: 1,611 Punkte), beide Gruppen waren demnach zu Studienbeginn vergleichbar. Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 29/43 Patienten aus dem AR101-Arm und von 15/15 Patienten aus den Placebo-Arm vor.

Die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zur Abschlussvisite in der AR101-Gruppe im Mittel leicht um -0,686 Punkte (SD: 1,269 Punkte), in der Placebo-Gruppe verschlechterte sie sich um 0,536 Punkte (SD: 0,914 Punkte). Dieser Behandlungseffekt ist statistisch signifikant (p = 0,0037). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte dies bestätigt werden: Während in der AR101-Gruppe etwa die Hälfte aller Probanden eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität erreichte, konnten nur etwa 14 % der Probanden der Placebo-Gruppe eine derartige Verbesserung erfahren (p = 0,0274) (s. Tabelle 4-253).

Tabelle 4-254: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	28	5,026	4,838 (1,21)	-	12	4,117	4,495 (1,233)	-	-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	8	3,872	3,65 (1,527)	-0,578(1,904)	0	0	0	0	-	-	-	-
Exit Visit	18	4,946	4,714 (0,927)	-0,534(0,607)	11	3,897	4,131 (1,45)	-0,249(0,748)	-0,2845	-0,813156-0,244155	0,2788	-0,4442 (-1,2115-0,3231)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Tabelle 4-255: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	15 (60)	3 (27,27)	0,0704
MID < 0,5	10 (40)	8 (72,73)	
Summe	25 (100)	11 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-254 stellt die Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten zwischen 13 - 17 Jahren zu verschiedenen Zeitpunkten aus der Studie ARC007 heraus. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline und das Studienende sowie zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs aufgezeigt. In der Baseline lagen die Daten von 28/28 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie von 12/12 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe betrug die mittels FAQLQ gemessene Lebensqualität 4,838 Punkte (SD: 1,21 Punkte) und in der Placebo-Gruppe 4,495 Punkte (SD: 1,233 Punkte). Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 18/28 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 11/12 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor.

In der AR101-Gruppe verbesserte sich die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität zum Studienende im Mittel um -0,534 Punkte (SD: 0,607 Punkte) und in der Placebo-Gruppe um -0,249 Punkte (SD: 0,748 Punkte). Trotz numerischer Überlegenheit lag hier kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vorlag. Ebenfalls konnte kein Unterschied mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zwischen den Studiengruppen nachgewiesen werden (s. Tabelle 4-255).

Tabelle 4-256: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	101	3,215	3,428 (1,548)	-	31	3,343	3,456 (1,168)	-	-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	11	2,686	2,972 (1,174)	0,114 (0,709)	2	3,39	3,39 (0,621)	1,163 (0,602)	-1,04885	-2,232821-0,135116	0,0771	-1,6294 (-3,2611-0,0023)
Exit Visit	81	3,051	3,202 (1,369)	-0,25 (1,136)	24	3,589	3,52 (1,342)	-0,001 (1,127)	-0,2495	-0,773707-0,2747	0,3473	-0,2222 (-0,6801-0,2356)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Tabelle 4-257: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	32 (35,56)	8 (30,77)	0,6511
MID < 0,5	58 (64,44)	18 (69,23)	
Summe	90 (100)	26 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-256 werden die von den Eltern berichtete Veränderung der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität mittels FAQLQ bei den Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 gezeigt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline und das Studienende sowie zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs herausgestellt. Die Daten von 101/101 Patienten aus dem AR101-

Arm sowie von 31/31 Patienten aus dem Placebo-Arm lagen in der Baseline vor. In der AR101-Gruppe betrug der Mittelwert für die über FAQLQ ermittelte Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität 3,428 Punkte (SD: 1,548 Punkte), in der Placebo-Gruppe war er bei 3,456 Punkten (SD: 1,168 Punkte). Bei der Exit Visite waren die Daten von 81/101 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 24/31 Patienten aus der Placebo-Gruppe vorhanden.

Es konnte kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen in der über die FAQLQ gemessenen Lebensqualität beobachtet werden (p = 0,3473). Ebenfalls lag kein Behandlungsunterschied zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5, welcher mittels entsprechender Responderanalyse berechnet wurde, zwischen den Studiengruppen vor (s. Tabelle 4-257).

Tabelle 4-258: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	27	4,415	4,502 (0,997)	-	12	4,51	4,505 (1,146)	-	-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	8	4,314	3,721 (1,22)	-0,308 (0,785)	0	0	0	0	-	-	-	-
Exit Visit	17	4,212	4,289 (0,744)	-0,496 (0,755)	11	4,149	4,317 (1,135)	-0,129 (0,71)	-0,367	-0,96223-0,227734	0,215	-0,5174 (-1,2974-0,2625)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Tabelle 4-259: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	8 (34,78)	5 (45,45)	0,7094
MID < 0,5	15 (65,22)	6 (54,55)	
Summe	23 (100)	11 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-258 zeigt die von den Eltern mittels FAQLQ berichtete Veränderung der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität der Kinder zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 zu verschiedenen Zeitpunkten auf. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline und das Studienende sowie zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. Die Daten von 27/27 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie von 12/12 Patienten aus der Placebo-Gruppe lagen hierbei vor. In der AR101-Gruppe betrug der gemessene Wert für die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in der Baseline im Mittel 4,502 Punkte (SD: 0,997 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 4,505 Punkten (SD: 1,146 Punkte). Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 17/27 Patienten aus dem AR101-Arm und von 11/12 Patienten aus dem Placebo-Arm vor.

Kein signifikanter Behandlungsunterschied im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigte sich in der über die FAQLQ gemessenen Lebensqualität (p = 0,215). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Studiengruppen (s. Tabelle 4-259).

Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in der Studie ARC007

Tabelle 4-260: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	134	4,297	4,266 (1,408)		71	4,471	4,264 (1,293)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	21	4,616	4,549 (1,516)	0,163 (1,018)	1	4,69	4,69 (,)	-1,179 (,)	1,342	-0,832174-3,515202	0,213	,(,-,)
Exit Visit	101	3,933	3,817 (1,577)	-0,398 (1,35)	65	3,168	3,435 (1,253)	-0,832 (1,042)	0,434	0,036184-0,831083	0,033	0,3519 (0,0315-0,6723)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Tabelle 4-261: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	32 (51,61)	78 (48,75)	0,6789
MID< 0,5	30 (48,39)	82 (51,25)	
Summe	62 (100)	160 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-260 werden die Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline und das Studienende sowie zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. In der Baseline lagen die Daten von 134/134 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 71/71 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Im AR101-Arm lag die mittels FAQLQ erhobene Lebensqualität bei 4,266 Punkten (SD: 1,408 Punkte) und in der Placebo-Gruppe bei 4,264 Punkten (SD: 1,293 Punkte), womit beide Gruppen vergleichbar waren. Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 101/134 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 65/71 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor.

Die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zur Abschlussvisite in der AR101-Gruppe im Mittel leicht um -0,398 Punkte (SD: 1,35 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,832 Punkte (SD: 1,042 Punkte). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte hierbei kein Behandlungsunterschied zwischen den Studiengruppen nachgewiesen werden (s. Tabelle 4-261).

Tabelle 4-262: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	86	4,442	4,388 (1,192)	-	37	4,773	4,655 (1,215)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	24	4,045	3,952 (1,294)	-0,74 (1,12)	1	3,897	3,897 (,)	-1,052 (,)	0,312	-2,052146-2,676882	0,787	,(,-,)
Exit Visit	60	3,851	3,838 (1,141)	-0,401 (1,023)	33	3,652	3,802 (1,37)	-0,714 (0,863)	0,313	-0,103995-0,730929	0,139	0,3268 (-0,1006-0,7542)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Tabelle 4-263: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	26 (43,33)	18 (54,55)	0,3001
MID < 0,5	34 (56,67)	15 (45,45)	
Summe	60 (100)	33 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-262 zeigt die Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten zwischen 13 - 17 Jahren zu verschiedenen Zeitpunkten aus der Studie ARC007. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline und das Studienende sowie zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. In der Baseline lagen die Daten von 86/86 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 37/37 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Im AR101-Arm betrug die mittels FAQLQ gemessene Lebensqualität 4,388 Punkte (SD: 1,192 Punkte) und in der Placebo-Gruppe betrug sie 4,655 Punkte (SD: 1,215 Punkte). Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 60/86 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 33/29 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor.

In der AR101-Gruppe verbesserte sich die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität zum Studienende im Mittel um -0,401 Punkte (SD: 1,023 Punkte) und in der Placebo-Gruppe um -0,714 Punkte (SD: 0,863 Punkte). Es konnte kein Behandlungsunterschied mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zwischen den Studiengruppen beobachtet werden (s. Tabelle 4-263).

Tabelle 4-264: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	249	3,991	3,918 (1,483)		128	3,808	3,773 (1,328)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	37	4,241	3,911 (1,641)	-0,127 (0,919)	3	3,968	4,315 (0,625)	-0,341 (1,286)	0,214	-0,933793-1,362148	0,708	0,2332 (-0,9457-1,4122)
Exit Visit	193	3,533	3,652 (1,337)	-0,215 (1,094)	120	3,528	3,582 (1,466)	-0,145 (0,955)	-0,070	-0,309815-0,170096	0,567	-0,067 (-0,296-0,162)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Tabelle 4-265: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	63 (32,64)	39 (33,05)	0,9407
MID < 0,5	130 (67,36)	79 (66,95)	
Summe	193 (100)	118 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-264 werden die von den Eltern berichtete Veränderung der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität mittels FAQLQ bei den Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 dargestellt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline und das Studienende sowie zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs gezeigt. In der Baseline lagen die Daten von 249/249 Patienten

aus der AR101-Gruppe und von 128/128 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Im AR101-Arm betrug der Mittelwert für die über FAQLQ ermittelte Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität 3,918 Punkte (SD: 1,483 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag er bei 3,773 Punkten (SD: 1,328 Punkte). Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 213/249 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 87/87 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor.

Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden (p = 0,567). Es konnte ebenfalls kein Behandlungsunterschied mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zwischen den Studiengruppen festgestellt werden (s. Tabelle 4-265).

Tabelle 4-266: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	84	4,302	4,356 (1,137)		37	4,603	4,557 (1,164)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	24	4,615	4,396 (1,256)	-0,072 (0,93)	1	3,355	3,355 (,)	-2,248 (,)	2,175	0,205766-4,145033	0,032	,(,-,)
Exit Visit	57	4,138	4,147 (1,155)	-0,146 (0,645)	30	3,825	4,057 (1,094)	-0,318 (0,824)	0,172	-0,148058-0,492575	0,288	0,2448 (-0,2001-0,6898)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Tabelle 4-267: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	18 (32,14)	9 (30)	1
MID < 0,5	38 (67,86)	21 (70)	
Summe	56 (100)	30 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-266 zeigt die von den Eltern mittels FAQLQ berichtete Veränderung der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität der Kinder zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 auf. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline und das Studienende sowie zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. Die Daten von 84/84 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie von 37/37 Patienten aus der Placebo-Gruppe lagen hierbei vor. Im AR101-Arm betrug der gemessene Wert für die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität im Mittel 4,356 Punkte (SD: 1,137 Punkte) in der Baseline, in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 4,557 Punkten (SD: 1,164 Punkte). Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 57/79 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 30/27 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor.

Es konnte kein signifikanter Behandlungsunterschied im Vergleich zwischen den beiden Gruppen in der über die FAQLQ gemessenen Lebensqualität nachgewiesen werden (p = 0,288). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Studiengruppen (s. Tabelle 4-267).

Zusammenfassung des Endpunkts Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität

Die Last der strikten Erdnussvermeidung und die ständige Angst vor systemischen Reaktionen beeinträchtigen die Lebensqualität von Erdnussallergikern und Angehörigen erheblich (27). Erdnussallergiker müssen zudem ständig auf schwere Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnüssen vorbereitet sein, wodurch ein Großteil der Patienten mit Erdnussallergie und deren Familien regelmäßig unter Ängsten leidet (18, 28-34). Ein wesentliches Therapieziel einer Erdnuss OIT ist daher Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit Erdnussallergie. Gleichzeitig ist es allerdings von Bedeutung, dass sich die Lebensqualität im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie nicht verschlechtert: Die Betroffenen werden mit einem Medikament behandelt, gegen welches sie allergisch sind. Dieses etablierte Vorgehen in einer Allergen-Immuntherapie führt dazu, dass insbesondere zu Beginn der Therapie erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse in Form von allergischen Reaktionen auftreten können, die zwar in Frequenz und Intensität im Laufe der Behandlung abnehmen, allerdings einen negativen Effekt auf die Lebensqualität haben können. In allen zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien wurde daher die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität mittels für die jeweilige Altersgruppe spezifischen FAQLQ-Fragebögen erhoben (Tabelle 4-268).

Tabelle 4-268: Zusammenfassung des Endpunkts Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität über alle Studien

					Responderanalyse		
FAQLQ	**AR101 Screening bis Exit* (SD)**	**Placebo Screening bis Exit* (SD)**	**Hedges' g [95% KI]**	**p-Wert**	**AR101 n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**p-Wert**
FAQLQ Total Score, Subject Form 8 - 12 Years							
ARC003	-0,422 (1,139)	-0,223 (1,231)	-0,171 (-0,509-0,166)	0,3233	49 (46,67)	25 (50)	0,6977
ARC004 - Kohorte 1 (28 Wochen) - Kohorte 3A (56 Wochen)	 -0,604 (1,343) -0,529 (1,785)	 -	 -	 -	 17 (56,7) 2 (25)	 -	 -
ARC010	-0,686 (1,269)	0,536 (0,914)	-1,072 (-1,774- -0,369)	0,0037	16 (48,48)	2 (14,29)	**0,0274**
ARC007	-0,398 (1,35)	-0,832 (1,042)	0,3519 (0,0315-0,672)	0,033	32 (51,61)	78 (48,75)	0,6789
FAQLQ Total Score, Subject Form 13 - 17 Years							
ARC003	-0,442 (0,915)	-0,321 (0,967)	-0,132 (-0,608-0,344)	0,5931	24 (36,92)	9 (39,13)	0,8509
ARC004 - Kohorte 1 - Kohorte 3A	 -0,56 (1,053) -0,963 (0,98)	 -	 -	 -	 9 (52,9) 4 (66,7)	 -	 -
ARC010	-0,534 (0,607)	-0,249 (0,748)	-0,444 (-1,2115-0,3231)	0,2788	15 (60)	3 (27,27)	0,0704

FAQLQ	AR101 Screening bis Exit* (SD)	Placebo Screening bis Exit* (SD)	Hedges' g [95% KI]	p-Wert	*Responderanalyse*** AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-Wert
ARC007	-0,401 (1,023)	-0,714 (0,863)	0,327 (-0,101-0,754)	0,139	26 (43,33)	18 (54,55)	0,3001
FAQLQ Total Score, Parent Form 4 - 12 Years							
ARC003	-0,027 (1,090)	-0,085 (1,333)	0,050 (-0,207-0,307)	0,7064	63 (32,47)	24 (28,92)	0,5589
ARC004 - Kohorte 1 - Kohorte 3A	 0,255 (1,026) 0,917 (1,281)	 -	 -	 -	 1 (11,1) 0 (0)	 -	 -
ARC010	-0,25 (1,136)	-0,001 (1,127)	-0,222 (-0,68-0,2356)	0,3473	32 (35,56)	8 (30,77)	0,6511
ARC007	-0,215 (1,094)	-0,145 (0,955)	0,067 (-0,296-0,162)	0,567	63 (32,64)	39 (33,05)	0,9407
FAQLQ Total Score, Parent Form 13 - 17 years							
ARC003	-0,134 (0,865)	0,220 (0,924)	-0,407 (-0,908-0,094)	0,1167	19 (31,67)	3 (14,29)	0,1233
ARC004 - Kohorte 1 - Kohorte 3A	 -0,476 (0,638) -1,121 (0,639)	 -	 -	 -	 6 (37,5) 5 (83,3)	 -	 -
ARC010	-0,496 (0,755)	-0,129 (0,71)	-0,517 (-1,297-0,263)	0,215	8 (34,78)	5 (45,45)	0,7094
ARC007	-0,146 (0,645)	-0,318 (0,824)	0,2448 (-0,20-0,69)	0,288	18 (32,14)	9 (30)	1

*Mittelwertänderung zur Baseline (Mean change to baseline)
** Anzahl Probanden mit einer klinisch relevanten Verbesserung von ≥ 0,5 Punkten (Reduktion)
Quellen: (143-145, 149)

Im Laufe einer Behandlung mit AR101 nimmt das positive Nutzen-Risiko Verhältnis der Therapie kontinuierlich zu: Insbesondere zu Beginn der Behandlung können aufgrund der Natur der Erkrankung und der Therapie allergische Reaktionen auftreten. Obwohl in den Studien derartige meist milde und moderate allergische Reaktionen auftraten, zeigte sich kein signifikanter negativer Einfluss auf die Lebensqualität durch Behandlung mit AR101. In keiner kontrollierten Studien konnte eine klinisch relevante Verschlechterung zum Studienende festgestellt werden. Lediglich in der Kohorte 3A einarmigen offenen Folgestudie ARC004 wurde in der Parent Form des FAQLQ für Kinder von 4 - 12 Jahren eine Verschlechterung zur Baseline von +0,917 Punkten (SD: 1,281) gemessen (s. Tabelle 4-268). Demgegenüber steht in derselben Kohorte in der Parent Form des FAQLQ für Kinder von 13 - 17 Jahren allerdings eine deutliche Verbesserung von -1,21 Punkten (SD: 0,639). Hier lagen allerdings nur Daten von wenigen Probanden vor (Kohorte 3A, PF 4 -12 Jahre: 6 Probanden, PF 3 - 17 Jahre: 7 Probanden).

Darüber hinaus konnte der europäischen Studie ARC010 bei Kindern von 8 - 12 Jahren ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von AR101 auf die Lebensqualität festgestellt werden (Subject Form, 8 - 12 Jahre). Während 48,5 % der mit AR101 behandelten Kinder eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Lebensqualität berichteten, lag dieser Anteil in der Placebo Gruppe bei 14,3 % (p = 0,0274) (s. Tabelle 4-268).

Die Lebensqualität der Kinder wurde demnach aus Sicht der Kinder (Subject Form) sowie aus Sicht ihrer Eltern (Parent Form) durch die Behandlung mit AR101 nicht negativ beeinträchtigt, vereinzelt waren bereits signifikante und klinisch relevante positive Effekte messbar. Dass eine Erdnuss-OIT insbesondere im Langzeitverlauf einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität haben kann, wurde bereits in mehreren Studien belegt (37, 156-161). Eine Studie ermittelte für einige Patienten im Rahmen einer Erdnuss-OIT zwar zu Beginn einen negativen Effekt auf ihre Lebensqualität, dieser wurde jedoch im Laufe der fortlaufenden Behandlung wieder revertiert, was darauf hindeutet, dass Kurzzeitstudien in Bezug zu Lebensqualität zu Missinterpretationen führen könnten und sich der positive Effekt im Rahmen der Desensibilisierung verstärkt (37).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde aufgrund der Unterschiede im Studiendesign der zur Bewertung des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien nicht durchgeführt. Eine detaillierte Rationale zu dieser Vorgehensweise wird in der Methodik unter 4.2.5.3 gegeben.

Übertragbarkeit in den deutschen Versorgungskontext:

Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Die Studien ARC003/ARC004 und ARC010 repräsentieren direkt den europäischen Versorgungskontext, da die Studie ARC010 komplett, und ARC003/ARC004 zum Teil in Europa durchgeführt wurden. Der Anteil deutscher Patienten in der europäischen Studie ARC010 beträgt etwa 16 %. Ein Teil der Patienten der Studie ARC003 sowie alle Patienten der Studie ARC007 wurden im nordamerikanischen Versorgungskontext (USA und Kanada) behandelt und untersucht. Dieser kann als übertragbar angesehen werden, da obwohl die Häufigkeit der Erdnussallergie in den USA im Vergleich zu Europa bzw. Deutschland als höher eingeschätzt wird, die generelle Natur der Krankheit mit großer Wahrscheinlichkeit als weitestgehend unabhängig von regionalen Unterschieden angesehen werden (128-132, 146). Es existieren keine Anzeichen für eine unterschiedliche Ausprägung der Symptome in verschiedenen Regionen, was sich in vergleichbaren Behandlungsleitlinien widerspiegelt (9, 10, 17, 84, 136, 137, 147). Ein wesentliches Therapieziel der oralen Immuntherapie mit AR101 ist die Verbesserung der Lebensqualität von Erdnussallergikern. Die Auswirkungen einer Erdnussallergie auf die Lebensqualität des Patienten sind regional grundlegend vergleichbar und die Lebensqualität wurde in den für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen klinischen Studien mit in der Wissenschaft etablierten, objektiven und validierten Messinstrumenten direkt vom Patienten erfasst. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität kann durch die Verwendung objektiver, standardisierter und in der Wissenschaft etablierter Kriterien ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.9 Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-269: Operationalisierung des Endpunkts: wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie

Studie	Operationalisierung
ARC003	Die Analyse des wahrgenommenen Risikos durch eigenen Erdnussallergie wurde sowohl wie im ursprünglich SAP geplant sowie anhand einer post-hoc neu definierten Analyse durchgeführt. Zur Gewährleistung größtmöglicher Transparenz und Vermeidung von Verzerrung, werden beide Analysen dargestellt. ***Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie - FAIM*** Das *Food Allergy Independent Measure* (FAIM) ist ein etabliertes und validiertes Instrument, das die selbstberichtete Wahrnehmung des Schweregrads der Lebensmittelallergie und des damit verbundenen Risikos für anaphylaktische Reaktionen aufgrund seiner Erkrankung widerspiegelt (75, 79). Das wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie wurde mittels FAIM Fragebogen zu Beginn der Studie (vor der Screening-*DBPCFC*) sowie nach Beendigung der Studie (nach der Exit-*DBPCFC* und nach der Entblindung) bzw. nach vorzeitigem Therapieabbruch evaluiert. Es wurden verschiedene Formen des FAIM ausgefüllt. Der Proband erhielt je nach Altersgruppe eine unterschiedliche Form des Fragebogens: 8 - 12 Jahre und 13 - 17 Jahre. Zusätzlich erhielten die Eltern/Betreuer des Probanden einen FAIM in der *Parent Form*, ebenfalls nach Altersgruppe des Kindes: 4 - 12 Jahre und 13 - 17 Jahre. Die Analyse der Daten und Darstellung der Ergebnisse erfolgte innerhalb der FAIM-Formen und jeweiligen Altersgruppen. Der Fragebogen bestand je nach verwendetem Instrument aus 6 (für Probanden) bzw. 8 Fragen (*parent form*). Diese bezogen sich je nach Fragebogen auf die Bereiche der Wahrnehmung der Schwere der Nahrungsmittelallergie und des damit verbundenen Risikos einer allergischen Reaktion: Wahrscheinlichkeit des versehentlichen Verzehrs von Allergenen, Wahrscheinlichkeit einer schweren Reaktion auf Allergene, Wahrscheinlichkeit des Sterbens durch Verzehr von Allergenen, Wahrscheinlichkeit, nicht angemessen auf versehentliche Allergenbelastung zu reagieren, Lebensmittel, die aufgrund von Allergien vermieden werden, und Auswirkungen auf das soziale Leben. Die Skala reichte jeweils von 0 (keine/kaum Wahrnehmung) bis 6 (extreme Wahrnehmung) und wurde entsprechend mit 1 bis 7 Punkten bewertet. Somit stellt eine Verringerung der Punktzahl eine Verbesserung der Lebensqualität dar. Das arithmetische Mittel für die einzelnen Fragebereiche wurde mit den Punktzahlen aller nicht fehlenden Elemente gebildet. Für die Gesamtpunktzahl wurde der Durchschnitt aller Fragen berechnet. Wenn eine der Fragen nicht beantwortet wurde, wurde die Gesamtpunktzahl nicht berechnet. Die erhobenen Daten zu den Gesamt- und Domänenwerten sowie deren Änderungen gegenüber dem Ausgangswert wurden nach Altersgruppe und Form des verwendeten FAIM dargestellt. Die Analysen der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Gesamt- und Domänenbewertung wurden mit ANCOVA-Modellen durchgeführt. ***Analysepopulation und Imputationsmethoden*** Alle Analysen wurde in der pädiatrischen Teilgruppe (4 - 17 Jahre) der ITT-Population durchgeführt. Zur Einhaltung der statistischen Anforderungen des G-BA und des IQWiG, wurden Teile der

	Analysen post-hoc durchführt. Diese sind mit den entsprechenden Quellen gekennzeichnet.
ARC004	Operationalisierung wie in ARC003
ARC010	Operationalisierung wie in ARC003
ARC007	Operationalisierung wie in ARC003 Die Analyse wurde in der Safety-Population durchgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-270: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARC003	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ARC004	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ARC010	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ARC007	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARC003, ARC010 und ARC007 sind randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studien. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Die Erhebung der Lebensqualität wurde zu Beginn der Studie verblindet sowie nach der Studie direkt nach der Entblindung durchgeführt. Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die eine Verzerrung der Ergebnisse vermuten lassen. Das Verzerrungspotential des wahrgenommenes Risikos durch die eigene Erdnussallergie wird dennoch für ARC003, ARC010 und ARC007 als hoch eingeschätzt.

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. In der Studie ARC003 wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts bereits als hoch eingeschätzt. Daher

wird das Verzerrungspotential des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie in der Folgestudie ARC004 ebenfalls hoch eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie in der Studie ARC003

Das Food Allergy Independent Measure (FAIM) ist ein etabliertes und validiertes Instrument, das die selbstberichtete Wahrnehmung des Schweregrads der Lebensmittelallergie und des damit verbundenen Risikos für anaphylaktische Reaktionen aufgrund seiner Erkrankung widerspiegelt (75, 79). Der Fragebogen bezieht sich in einzelnen Domänen auf die Bereiche der Wahrnehmung der Schwere der Nahrungsmittelallergie und des damit verbundenen Risikos einer allergischen Reaktion. Für die Gesamtpunktzahl wurde der Durchschnitt aller Fragen berechnet, wobei generell eine Verringerung der Punktzahl auf der Skala von 1 bis 7 eine Verbesserung darstellt.

Tabelle 4-271: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	157	3,667	3,592 (1,008)	-	58	3,667	3,684 (0,972)	-	-	-	-	-
Early Termination Visit	25	3,500	3,593 (1,114)	0,287 (0,814)	3	3,833	4,167 (0,577)	0,000 (0,667)	0,286667	-0,723112 -1,296445	0,5646	0,3700 (-0,8315-1,5715)
Exit Visit	112	3,083	3,168 (0,859)	-0,443 (0,918)	51	3,333	3,379 (1,021)	-0,212 (1,043)	-0,231007	-0,552516 -0,090503	0,1578	-0,242 (-0,576-0,091)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-272: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	55 (50,46)	21 (41,18)	0,2732

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID < 0,5	54 (49,54)	30 (58,82)	
Summe	109 (100)	51 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-271 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline und das Studienende sowie zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs (Early Termination Visit) dargestellt. Zur Baseline lagen die Daten von 157/157 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 58/58 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Im AR101-Arm lag das mittels FAIM erhobene wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie zu Studienbeginn bei 3,592 Punkten (SD: 1,008 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 3,684 Punkte (SD: 0,972 Punkte). Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 112/157 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 51/58 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor.

Das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zu Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,443 Punkte (SD: 0,918 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,212 Punkte (SD: 1,043 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,1578). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-272).

Tabelle 4-273: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	95	3,833	3,716 (0,879)	-	29	3,833	3,833 (0,830)	-	-	-	-	-

Zeitpunkt	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Early Termination Visit	18	3,500	3,389 (0,929)	-0,204 (0,932)	2	3,083	3,083 (1,296)	-0,250 (1,061)	0,046296	-1,424446-1,517038	0,9480	0,0520 (-1,4090-1,5129)
Exit Visit	70	3,167	3,240 (0,802)	-0,510 (0,838)	26	3,417	3,551 (0,697)	-0,301 (0,615)	-0,208242	-0,566253-0,149770	0,2511	-0,2681 (-0,7198-0,1837)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-274: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	36 (51,43)	9 (34,62)	0,1424
MID < 0,5	34 (48,57)	17 (65,38)	
Summe	70 (100)	26 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-273 sind die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline und das Studienende sowie zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs (Early Termination Visit) dargestellt. Zur Baseline lagen die Daten von 95/95 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 29/29 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zu Studienbeginn lag das per FAIM erhobene wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie im AR101-Arm im Mittel bei 3,716 Punkten (SD: 0,879 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 3,833 Punkten (SD: 0,830 Punkte). Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 70/95 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 26/29 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor.

Das über FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,510 Punkte (SD: 0,838 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,301 Punkte (SD: 0,697 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht statistisch signifikant (p = 0,2511). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-274).

Tabelle 4-275: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	267	4,375	4,426 (0,905)	-	90	4,500	4,517 (0,937)	-	-	-	-	-
Early Termination Visit	41	4,000	4,046 (0,895)	-0,394 (1,001)	4	5,188	4,844 (1,188)	-0,156 (0,702)	-0,237500	-1,277092 -0,802092	0,6471	-0,2475 (-1,2766-0,7817)
Exit Visit	210	4,000	4,116 (0,976)	-0,273 (0,950)	82	4,313	4,421 (0,846)	-0,051 (0,982)	-0,222117	-0,473617 -0,029383	0,0832	-0,232 (-0,494-0,029)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-276: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	87 (42,86)	31 (39,74)	0,6358
MID < 0,5	116 (57,14)	47 (60,26)	

Summe	203 (100)	78 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-275 zeigt die von den Eltern wahrgenommene Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die Erdnussallergie der Kinder zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline und das Studienende sowie zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs (Early Termination Visit) dargestellt. Zur Baseline lagen die Daten von 267/267 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 90/90 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Im AR101-Arm lag das mittels FAIM über die Eltern erhobene wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 4,426 Punkten (SD: 0,905 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 4,517 Punkten (SD: 0,937 Punkte). Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 210/267 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 82/90 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor.

In der AR101-Gruppe verbesserte sich das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,273 Punkte (SD: 0,976 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,051 Punkte (SD: 0,982 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,0832). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-276).

Tabelle 4-277: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	93	4,750	4,696 (1,027)	-	29	4,750	4,922 (0,894)	-	-	-	-	-
Early Termina-tion Visit	17	4,750	4,853 (1,202)	0,118 (0,691)	2	5,000	5,000 (1,061)	-0,125 (0,530)	0,242647	-0,833933 -1,319227	0,6405	0,3758 (-1,0942-1,8459)
Exit Visit	67	4,500	4,575	-0,223 (0,876)	23	4,750	5,043	0,141 (1,028)	-0,364789	-0,806000	0,1039	-0,4025

Zeitpunkt	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
			(0,938)				(1,117)			-0,076422		(-0,8807-0,0758)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-278: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	29 (43,94)	7 (30,43)	0,2558
MID < 0,5	37 (56,06)	16 (69,57)	
Summe	66 (100)	23 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-277 führt die von den Eltern wahrgenommene Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die Erdnussallergie der Kinder zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 auf. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline und das Studienende sowie zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs (Early Termination Visit) dargestellt. Zur Baseline lagen die Daten von 93/93 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 29/29 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zu Studienbeginn lag im AR101-Arm das mittels FAIM über die Eltern erhobene wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie bei 4,696 Punkten (SD: 1,027 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,922 Punkte (SD: 0,894 Punkte). Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 67/93 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 23/29 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor.

Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,223 Punkte (SD: 0,876 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei -0,141 Punkten (SD: 1,028 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein

signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,1039). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte mittels Responderanalyse kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-278).

Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie in der Studie ARC004

Tabelle 4-279: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	157	3,667	3,592 (1,008)	-	157	3,667	3,592 (1,008)	-
Baseline ARC003, nach Kohorte	34	3,75	3,623 (0,901)	-	10	3,667	3,55 (0,639)	-
Vorzeitiger Studienabbruch	1	2,333	2,333 ()	-1,167 ()	1	3,833	3,833 ()	-0,167 ()
Exit Visit	40	2,917	3,057 (0,785)	-0,497 (1,038)	10	2,583	2,55 (0,774)	-0,889 (0,99)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Tabelle 4-280: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	14 (45,2)	5 (55,6)
MID < 0,5	17 (54,8)	4 (44,4)

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (144)

Die Tabelle 4-279 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das jeweilige Studienende nach 28 bzw. 56 Wochen und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. In der Kohorte 1 lag das mittels FAIM erhobene wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie zu Studienbeginn in der Stude ARC003 bei 3,623 Punkten (SD: 0,901 Punkte), in der Kohorte 3A betrug der Mittelwert 3,55 Punkte (SD: 0,639 Punkte). Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 40 Patienten aus der Kohorte 1 sowie von 10 Patienten aus der Kohorte 3A vor.

Das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zu Studienende in der Kohorte 1 nach ARC003 + 28 Wochen im Mittel leicht um -0,469 Punkte (SD: 1,038 Punkte), in der Kohorte 3A nach ARC003 + 56 Wochen um -0,889 Punkte (SD: 0,99 Punkte). Die Behandlung mit AR101 führte hier demnach zu einer bedeutsamen durchschnittlichen Verbesserung der Lebensqualität über der klinisch relevanten minimal important difference von 0,5 Punkten. Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 ergab für die Kohorte 1 45,2 % der Patienten und für die Kohorte 3A 55,6 % der Patienten (s. Tabelle 4-280).

Tabelle 4-281: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	95	3,833	3,716 (0,879)	-	95	3,833	3,716 (0,879)	-
Baseline ARC003, nach Kohorte	27	3,833	3,778 (0,931)	-	8	4,167	3,979 (0,614)	-
Vorzeitiger Studienabbruch	2	3,083	3,083 (0,825)	-0,417 (0,589)	2	2,583	2,583 (0,589)	-1,083(1,296)
Exit Visit	32	3	3,042 (0,737)	-0,72 (0,846)	5	3	3,267 (1,018)	-1(0,95)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Tabelle 4-282: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	16 (72,7)	3 (60)
MID < 0,5	6 (27,3)	2 (40)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-281 sind die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das jeweilige Studienende nach 28 bzw. 56 Wochen und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. In der Kohorte 1 lag zur Baseline ein Mittelwert von 3,778 Punkte (SD: 0,931 Punkte) und in der Kohorte 3A von 3,979 Punkten (SD: 0,614 Punkte) vor. Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 32 Patienten aus der Kohorte 1 und von 5 Patienten aus der Kohorte 3A vor.

Das über FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zum Studienende in der Kohorte 1 nach ARC003 + 28 Wochen im Mittel um -0,72 Punkte (SD: 0,846 Punkte), in der Kohorte 3A nach ARC003 + 56 Wochen um -1 Punkte (SD: 0,95 Punkte). Demnach führte die Behandlung mit AR101 zu einer bedeutsamen durchschnittlichen Verbesserung der Lebensqualität, gemessen über der klinisch relevanten minimal important difference von 0,5 Punkten. Die Responderanalyse zeigte auf, dass 72,7 % der Patienten aus der Kohorte 1 und 60 % der Patienten aus der Kohorte 3A eine klinisch relevante Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 aufwiesen (s. Tabelle 4-282).

Tabelle 4-283: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	267	4,375	4,426 (0,905)	-	267	4,375	4,426 (0,905)	-
Baseline ARC003, nach Kohorte	68	4,125	4,213 (1,007)	-	21	4,5	4,595 (0,886)	-
Vorzeitiger Studienabbruch	3	3,5	3,583 (1,377)	-0,375 (1,269)	2	3,313	3,313 (0,265)	-1,375 (1,237)
Exit Visit	56	3,688	3,826 (0,946)	-0,355 (1,063)	17	3,625	3,566 (0,846)	-0,891 (0,856)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Tabelle 4-284: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	30 (54,5)	12 (75)
MID < 0,5	25 (45,5)	4 (25)

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (144)

Die Tabelle 4-283 zeigt die von den Eltern wahrgenommene Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die Erdnussallergie der Kinder zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004. Für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das jeweilige Studienende nach 28 bzw. 56 Wochen und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs wurden die Ergebnisse aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag das mittels FAIM erhobene wahrgenommene Risiko

durch die eigene Erdnussallergie zu Studienbeginn der Studie ARC003 bei 4,213 Punkten (SD: 1,007 Punkte), in der Kohorte 3A bei 4,595 Punkten (SD: 0,886 Punkte). Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 56 Patienten aus der Kohorte 1 und von 17 Patienten aus der Kohorte 3A vor.

Das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie bis zum Studienende verbesserte sich in der Kohorte 1 nach ARC003 + 28 Wochen im Mittel leicht um -0,355 Punkte (SD: 1,063 Punkte) und in der Kohorte 3A nach ARC003 + 56 Wochen um -0,891 Punkte (SD: 0,856 Punkte). Die Behandlung mit AR101 führte hier zu einer bedeutsamen durchschnittlichen Verbesserung der Lebensqualität über der klinisch relevanten minimal important difference von 0,5 Punkten. 54,5 % der Patienten aus der Kohorte 1 und 75 % der Patienten aus der Kohorte 3A wiesen eine klinisch relevante Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 auf (s. Tabelle 4-284).

Tabelle 4-285: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	93	4,75	4,696 (1,027)	-	93	4,75	4,696 (1,027)	-
Baseline ARC003, nach Kohorte	27	5	5,13 (0,878)	-	8	4,375	4,531 (0,725)	-
Vorzeitiger Studienabbruch	2	4,875	4,875 (1,591)	-0,5 (0)	0	0	0	0
Exit Visit	27	3,75	3,815 (0,755)	-1,015 (0,925)	5	3,5	3,7 (0,481)	-1,05 (1,081)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Tabelle 4-286: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	11 (64,7)	4 (80)
MID < 0,5	6 (35,3)	1 (20)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-285 wird die von den Eltern wahrgenommene Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die Erdnussallergie der Kinder zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das jeweilige Studienende nach 28 bzw. 56 Wochen und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. Zu Studienbeginn lag das mittels FAIM über die Eltern erhobene wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie in der Kohorte 1 bei 5,13 Punkte (SD: 0,878 Punkte) und in der Kohorte 3A bei 4,531 Punkte (SD: 0,725 Punkte). Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 27 Patienten aus der Kohorte 1 und von 5 Patienten aus der Kohorte 3A vor.

Zum Studienende war in der Kohorte 1 nach ARC003 + 28 Wochen im Mittel eine Verbesserung von -1,015 Punkten (SD: 0,925 Punkte) festzustellen, in der Kohorte 3A nach ARC003 + 56 Wochen verbesserte sich der entsprechende Wert um -1,05 Punkte (SD: 1,081 Punkte). Die Behandlung mit AR101 führte zu einer bedeutsamen durchschnittlichen Verbesserung der Lebensqualität, gemessen über der klinisch relevanten minimal important difference von 0,5 Punkten. Die Responderanalyse zeigte auf, dass bei 64,7 % der Patienten aus der Kohorte 1 sowie 80 % der Patienten aus der Kohorte 3A eine klinisch relevante Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 festgestellt werden konnte (s. Tabelle 4-286).

Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie in der Studie ARC010

Tabelle 4-287: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	39	3,5	3,444 (0,817)	-	15	3,167	3,4 (0,766)	-	-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	6	3	3,139 (0,813)	-0,5 (0,882)	1	3,167	3,167 (,)	0,333 (,)	-0,833333	-3,515634-1,848967	0,437	,(,-,)
Exit Visit	25	2,833	2,853 (0,503)	-0,516 (0,874)	15	3	3,3 (1,095)	0,064 (1,071)	-0,579976	-1,264586-0,104634	0,0941	-0,6277 (-1,3353-0,0799)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Tabelle 4-288: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	15 (57,69)	4 (28,57)	0,0786
MID < 0,5	11 (42,31)	10 (71,43)	
Summe	26 (100)	14 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-287 stellt die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Patienten zwischen 8 - 12 Jahren zu verschiedenen Zeitpunkten aus der Studie ARC010 dar. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline und das Studienende sowie zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs aufgestellt. Zur Baseline lagen die Daten von 39/39 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 15/15 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM erhobene wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie in der Baseline bei 3,444 Punkten (SD: 0,817 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 3,40 Punkte (SD: 0,766 Punkte). In der Exit Visit lagen die Daten von 25/39 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 15/15 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor.

Im Vergleich der beiden Gruppen war kein signifikanter Behandlungsunterschied festzustellen (p = 0,0941). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 wurde ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Studienarmen nachgewiesen (s. Tabelle 4-288).

Tabelle 4-289: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	26	4	4 (1,026)	-	12	3	3,278 (1,106)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	7	3	2,857 (0,597)	-1,528 (0,903)	0	0	0	0	-	-	,	-
Exit Visit	15	3	3,467 (0,98)	-0,524 (0,784)	8	3	3,438 (0,756)	0,188 (0,573)	-0,71131	-1,374578--0,048041	0,0368	-1,0399 (-1,9613--0,1184)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Tabelle 4-290: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	12 (60)	1 (12,5)	0,0228
MID < 0,5	8 (40)	7 (87,5)	
Summe	20 (100)	8 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-289 sind die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten aufgezeigt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline und das Studienende sowie zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. Die Daten von 26/26 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 12/12 Patienten aus der Placebo-Gruppe lagen zur Baseline vor. Zu Studienbeginn lag das durch FAIM erhobene wahrgenommene Risiko der eigenen Erdnussallergie im AR101-Arm im Mittel bei 4,0 Punkten (SD: 1,026 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 3,278 Punkten (SD: 1,106 Punkte). Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 15/26 Patienten aus dem AR101-Arm und von 8/12 Patienten aus dem Placebo-Arm vor.

Das über FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zum Studienende in der AR101-Gruppe im Mittel leicht um -0,524 Punkte (SD: 0,784 Punkte), in der Placebo-Gruppe verschlechterte es sich leicht um 0,188 Punkte (SD: 0,573 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant (p = 0,0368). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte sich mittels entsprechender Responderanalyse ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Studiengruppen (s. Tabelle 4-290).

Tabelle 4-291: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	89	4	4,183 (1,064)	-	30	4	4,425 (0,889)	-	-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	11	4	4,102 (0,847)	-0,361 (0,571)	2	4	4,188 (0,972)	-0,125 (0,177)	-0,236111	-1,193685-0,721462	0,5906	-0,48206 (-2,02745-1,06333)
Exit Visit	56	4	3,703 (0,883)	-0,443 (1,052)	18	4	4,264 (0,961)	-0,147 (0,931)	-0,29565	-0,872267-0,280968	0,3095	-0,2937 (-0,8492-0,2617)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Tabelle 4-292: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	25 (43,86)	7 (36,84)	0,5916
MID < 0,5	32 (56,14)	12 (63,16)	
Summe	57 (100)	19 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-291 zeigt die von den Eltern wahrgenommene Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die Erdnussallergie der Kinder zwischen 4 - 12 Jahren zu verschiedenen Zeitpunkten aus der Studie

ARC010 auf. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline und das Studienende sowie zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. Zur Baseline lagen die Daten von 89/89 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 30/30 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM über die Eltern erhobene wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie zur Baseline bei einem Mittelwert von 4,183 Punkten (SD: 1,064 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert in der Baseline bei 4,425 Punkten (SD: 0,889 Punkte). Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 56/89 Patienten aus dem AR101-Arm und von 18/30 Patienten aus dem Placebo-Arm vor.

Bis zum Studienende stellte ich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie heraus (p = 0,3095). Im Vergleich zwischen beiden Gruppen ließ sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied erkennen (p = 0,0181). Mittels einer entsprechender Responderanalyse in Bezug auf den Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Studiengruppen (s. Tabelle 4-292).

Tabelle 4-293: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	26	5	4,798 (0,962)	-	12	4	4,438 (0,936)	-	-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	7	5	4,429 (0,863)	0 (1,549)	0	0	0	0	-	-	-	-
Exit Visit	13	5	4,481 (0,892)	-0,417 (0,828)	9	4	4,444 (1,081)	0 (0,65)	-0,416667	-1,116251-0,282918	0,2277	-0,5779 (-1,4597-0,3039)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Tabelle 4-294: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	7 (38,89)	1 (11,11)	0,1362
MID < 0,5	11 (61,11)	8 (88,89)	
Summe	18 (100)	9 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-293 stellt die von den Eltern wahrgenommene Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die Erdnussallergie der Kinder zwischen 13 - 17 Jahren zu verschiedenen Phasen aus der Studie ARC010 heraus. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline und das Studienende sowie zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs (Vorzeitiger Studienabbruch) dargestellt. Zur Baseline lagen die Daten von 26/26 Patienten aus dem AR101-Arm sowie von 12/12 Patienten aus dem Placebo-Arm vor. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM über die Eltern erhobene wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie in der Baseline bei 4,798 Punkten (SD: 0,962 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,438 Punkte (SD: 0,936 Punkte). In der Exit Visite lagen die Daten von 13/26 Patienten aus dem AR101-Arm und von 9/12 Patienten aus dem Placebo-Arm vor.

Zur Abschlussvisite war in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,417 Punkten (SD: 0,828 Punkte) zu beobachten, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert konstant bei einer Veränderung von 0 Punkten (SD: 0,65 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied beobachtet werden (p = 0,2277). In Bezug auf den Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte sich mittels einer Responderanalyse kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Studiengruppen auf (s. Tabelle 4-294).

Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie in der Studie ARC007

Tabelle 4-295: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	132	3,667	3,812 (1,093)		71	3,667	3,667 (0,94)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	20	3,667	3,7 (0,854)	0,017 (0,673)	1	4,333	4,333 (,)	-1,167(,)	1,183333	-0,260049-2,626716	0,1024	,(,-,)
Exit Visit	98	3,25	3,403 (1,203)	-0,37 (1,157)	64	3,167	3,333 (1,001)	-0,395(0,863)	0,02537	-0,313132-0,363871	0,8825	0,0243 (-0,2951-0,3436)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Tabelle 4-296: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	43 (44,79)	26 (41,94)	0,7238
MID < 0,5	53 (55,21)	36 (58,06)	
Summe	96 (100)	62 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-295 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 zu verschiedenen Zeitpunkten. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline und das Studienende sowie zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs gezeigt. In der Studie gab es keine Erhaltungsphase. Zur Baseline lagen die Daten von 132/132 Patienten aus dem AR101-Arm und von 71/71 Patienten aus dem Placebo-Arm vor. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM erhobene wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie in der Baseline bei 3,812 Punkten (SD: 1,093 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 3,667 Punkte (SD: 0,94 Punkte). Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 98/132 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 64/71 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor.

Im Vergleich der beiden Gruppen war kein signifikanter Behandlungsunterschied festzustellen (p = 0,8825). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Studienarmen auf (s. Tabelle 4-296).

Tabelle 4-297: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	86	4	3,727 (1,018)		34	4	3,804 (0,897)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	23	4	3,428 (0,876)	-0,304 (0,848)	1	3	2,5 (,)	-1 (,)	0,695652	-1,10046-2,491765	0,4304	,(,-,)
Exit Visit	59	3	3,381 (0,948)	-0,282 (0,863)	33	3	3,5 (0,917)	-0,239 (0,563)	-0,043597	-0,389628-0,302434	0,8029	-0,0568 (-0,4964-0,3828)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Tabelle 4-298: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	25 (42,37)	13 (43,33)	0,931
MID < 0,5	34 (57,63)	17 (56,67)	
Summe	59 (100)	30 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-297 sind die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline und das Studienende sowie zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. Zur Baseline lagen die Daten von 86/86 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 34/34 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zu Studienbeginn lag das durch FAIM erhobene wahrgenommene Risiko der eigenen Erdnussallergie im AR101-Arm im Mittel bei 3,727 Punkten (SD: 1,018 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 3,804 Punkten (SD: 0,897 Punkte). Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 59/86 Patienten aus dem AR101-Arm und von 33/34 Patienten aus dem Placebo-Arm vor.

Das über FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zum Studienende in der AR101-Gruppe im Mittel leicht um -0,282 Punkte (SD: 0,863 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,239 Punkte (SD: 0,917 Punkte). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte sich mittels entsprechender Responderanalyse kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-298).

Tabelle 4-299: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	227	4,625	4,52 (1,033)		119	4,375	4,358 (1,026)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	36	4,688	4,628 (1,104)	0 (0,704)	3	5,125	4,5 (1,305)	-0,063 (0,088)	0,0625	-0,968478-1,093478	0,9024	0,0931 (-1,337-1,5232)
Exit Visit	184	4,125	4,142 (1,04)	-0,361 (1,041)	115	4,25	4,304 (1,033)	-0,063 (0,959)	-0,298016	-0,544734--0,051297	0,0181	-0,296 (-0,54--0,052)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Tabelle 4-300: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	77 (45,03)	31 (29,52)	0,0104
MID < 0,5	94 (54,97)	74 (70,48)	
Summe	171 (100)	105 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-299 zeigt die von den Eltern wahrgenommene Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die Erdnussallergie der Kinder zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 zu verschiedenen Zeitpunkten. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline und das Studienende sowie zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs.

Zur Baseline lagen die Daten von 227/227 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 119/119 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM über die Eltern erhobene wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie zur Baseline bei einem Mittelwert von 4,52 Punkten (SD: 1,033 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 4,358 Punkten (SD: 1,026 Punkte). Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 184/227 Patienten aus dem AR101-Arm und von 115/119 Patienten aus dem Placebo-Arm vor.

In der AR101-Gruppe verbesserte sich das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,361 Punkte (SD: 1,041 Punkte), in der Placebo-Gruppe blieben die Werte nahezu konstant mit - 0,063 Punkten (SD: 0,959 Punkte). Im Vergleich zwischen beiden Gruppen ließ sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied erkennen (p = 0,0181). Mittels einer entsprechender Responderanalyse in Bezug auf den Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Studiengruppen (p = 0,0104) (s. Tabelle 4-300).

Tabelle 4-301: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	86	3,667	3,727 (1,018)	-	34	3,583	3,804 (0,897)	-	-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	23	3,667	3,428 (0,876)	-0,304 (0,848)	1	2,5	2,5 (,)	-1 (,)	0,695652	-1,10046-2,491765	0,4304	,(,-,)
Exit Visit	59	3,333	3,381 (0,948)	-0,282 (0,863)	33	3,333	3,5 (0,917)	-0,239 (0,563)	-0,043597	-0,389628-0,302434	0,8029	-0,0568 (-0,4964-0,3828)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Tabelle 4-302: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	25 (42,37)	13 (43,33)	0,931
MID < 0,5	34 (57,63)	17 (56,67)	
Summe	59 (100)	30 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-301 zeigt die von den Eltern wahrgenommene Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die Erdnussallergie der Kinder zwischen 13 - 17 Jahren zu verschiedenen Phasen aus der Studie ARC007 auf. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline und das Studienende sowie zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. Zur Baseline lagen die Daten von 86/86 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 34/34 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zur Baseline lag in der AR101-Gruppe das mittels FAIM über die Eltern erhobene wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei 3,727 Punkten (SD: 1,018 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 3,804 Punkte (SD: 0,897 Punkte). Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 59/86 Patienten aus dem AR101-Arm und von 33/34 Patienten aus dem Placebo-Arm vor.

Zur Abschlussvisite war in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,282 Punkten (SD: 0,863 Punkte) zu beobachten, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei -0,239 Punkten (SD: 0,917 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied nachgewiesen werden (p = 0,8029). Hinsichtlich des Anteiles der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte sich mittels einer Responderanalyse kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Studiengruppen (s. Tabelle 4-302).

Zusammenfassung des Endpunkts Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie

Die Last der strikten Erdnussvermeidung und die ständige Angst vor systemischen Reaktionen beeinträchtigen die Lebensqualität von Erdnussallergikern und Angehörigen erheblich (27). Erdnussallergiker müssen zudem ständig auf schwere Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnüssen vorbereitet sein, wodurch ein Großteil der Patienten mit Erdnussallergie und deren Familien regelmäßig unter Ängsten leidet (18, 28-34). Ein wesentliches Therapieziel ist es, den Patienten und deren sozialem Umfeld durch Desensibilisierung nicht nur vor tatsächlichen Reaktionen zu schützen, sondern auch das eigens wahrgenommene Risiko durch der Erdnussallergie und die daraus resultierende Angst, angesichts der Unvorhersehbarkeit der Reaktion und der Symptomschwere, zu verringern. Ebenso ist es allerdings von Bedeutung, dass sich die dieses wahrgenommene Risiko im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie nicht verschlechtert: Die Betroffenen werden mit einem Medikament behandelt, gegen welches sie allergisch sind. Dieses etablierte Vorgehen in einer Allergen-Immuntherapie führt dazu, dass insbesondere zu Beginn der Therapie erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse in Form von allergischen Reaktionen auftreten können, die zwar in Frequenz und Intensität im Laufe der Behandlung abnehmen, allerdings einen negativen Effekt auf die Lebensqualität haben können. In allen zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien wurde daher das wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie mittels für die jeweilige Altersgruppe spezifischen FAIM-Fragebögen erhoben (Tabelle 4-303).

Tabelle 4-303: Zusammenfassung des Endpunkts Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie über alle Studien

					Responderanalyse		
FAIM	**AR101 Screening bis Exit* (SD)**	**Placebo Screening bis Exit* (SD)**	**Hedges' g [95% KI]**	**p-Wert**	**AR101 n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**p-Wert**
FAIM Total Score, Subject Form 8 - 12 Years							
ARC003	-0,443 (0,918)	-0,212 (1,043)	-0,242 (-0,576-0,091)	0,1578	55 (50,46)	21 (41,18)	0,2732
ARC004 - Kohorte 1 (28 Wochen) - Kohorte 3A (56 Wochen)	 -0,497 (1,038) -0,889 0,99)	 -	 -	 -	 14 (45,2) 5 (55,6)	 -	 -
ARC010	-0,516 (0,874)	0,064 (1,071)	-0,6277 (-1,335-0,08)	0,0941	15 (57,69)	4 (28,57)	0,0786
ARC007	-0,37 (1,157)	-0,395 (0,863)	0,0243 (-0,295-0,344)	0,8825	43 (44,79)	26 (41,94)	0,7238
FAIM Total Score, Subject Form 13 - 17 Years							
ARC003	-0,510 (0,838)	-0,301 (0,615)	-0,2681 (-0,72-0,184)	0,2511	36 (51,43)	9 (34,62)	0,1424

FAIM	AR101 Screening bis Exit* (SD)	Placebo Screening bis Exit* (SD)	Hedges' g [95% KI]	p-Wert	*Responderanalyse*** AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-Wert
ARC004 - Kohorte 1 - Kohorte 3A	 -0,72 (0,846) -1 (0,95)	-	-	-	 16 (72,7) 3 (60)	-	-
ARC010	-0,524 (0,784)	0,188 (0,573)	-1,04 (-1,961- -0,118)	0,0368	12 (60)	1 (12,5)	**0,0228**
ARC007	-0,282 (0,863)	-0,239 (0,563)	-0,057 (-0,496-0,383)	0,8029	25 (42,37)	13 (43,33)	0,931
FAIM Total Score, Parent Form 4 - 12 Years							
ARC003	-0,273 (0,950)	-0,051 (0,982)	-0,232 (-0,494-0,029)	0,0832	87 (42,86)	31 (39,74)	0,6358
ARC004 - Kohorte 1 - Kohorte 3A	 -0,355 (1,063) -0,891 (0,856)	-	-	-	 30 (54,5) 12 (75)	-	-
ARC010	-0,443 (1,052)	-0,147 (0,931)	-0,2937 (-0,849-0,262)	0,3095	25 (43,86)	7 (36,84)	0,5916
ARC007	-0,361 (1,041)	-0,063 (0,959)	-0,296 (-0,54- -0,052)	0,0181	77 (45,03)	31 (29,52)	**0,0104**
FAIM Total Score, Parent Form 13 - 17 years							
ARC003	-0,223 (0,876)	0,141 (1,028)	-0,403 (-0,881 - 0,076)	0,1039	29 (43,94)	7 (30,43)	0,2558
ARC004 - Kohorte 1 - Kohorte 3A	 -1,015 (0,925) -1,05 (1,081)	-	-	-	 11 (64,7) 4 (80)	-	-
ARC010	-0,417 (0,828)	0 (0,65)	-0,578 (-1,46-0,304)	0,2277	7 (38,89)	1 (11,11)	0,1362
ARC007	-0,282 (0,863)	-0,239 (0,563)	-0,057 (-0,496-0,383)	0,8029	25 (42,37)	13 (43,33)	0,931

*Mittelwertänderung zur Baseline (Mean change to baseline)
** Anzahl Probanden mit einer klinisch relevanten Verbesserung von ≥ 0,5 Punkten (Reduktion)
Quellen: (143-145, 149)

Der FAIM-Fragebogen enthält Fragen, die sich auf die vom Kind wahrgenommene Erwartung der Wahrscheinlichkeit einer zufälligen Exposition des Allergens und dessen, was nach dieser zufälligen Exposition passieren wird, beziehen. Außerdem beinhalten sie Fragen, die die wahrgenommene Schwere der Krankheit widerspiegeln. Der FAIM existiert je nach Altersgruppe in einer angepassten Form, sowohl für Probanden (Kinder: 8 - 12 Jahre, Teenager: 13 - 17 Jahre) als auch für deren Eltern (Kinder: 4 - 12 Jahre, Teenager: 13 - 17 Jahre). Über alle verschiedenen Formen und Altersgruppen konnte durch Behandlung mit AR101 eine numerische Überlegenheit gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt werden (Tabelle 4-303). Darüber hinaus konnten insbesondere in der europäischen Studie ARC010 klinisch

relevante Effekte mit einer Verbesserung von über -0,5 Punkten festgestellt werden. Bei Kindern von 8 - 12 Jahren (Subject Form) erreichten 57,69 % der Probanden eine derartige Verbesserung, in der Placebo-Gruppe lag der Wert bei 28,57 %. Bei Kindern von 13 - 17 Jahren (Subject Form) erreichten 60 % der Probanden diesen Wert, in der Placebo-Gruppe lag der Anteil bei 12,5 %. In dem von Eltern für ihre Kinder eingeschätzten Risiko durch die Erdnussallergie (Parent Form) erreichten derselben Altersgruppe von 13 - 17 Jahren 38,89 % eine klinisch relevante Verbesserung, in der Placebo-Gruppe waren es 11,11 % (Tabelle 4-303).

In der Langzeitbehandlung über 24 Monate (ARC003 + ARC004 Kohorte 3A) konnte zudem eine deutlich fortschreitende Reduktion des wahrgenommenen Risikos beobachtet werden: In der Kohorte 3A der Studie ARC004 wurde der Total Score des FAIM in allen Formen und Altersgruppen nach Behandlung mit AR101 im Vergleich zum Ausgangswert bedeutsam um etwa -0,85 bis -1,05 Punkte verbessert. Zum Ende der Studie ARC003 lag der Wert lediglich bei etwa -0,20 bis -0,45. Die klinisch relevante Schwelle liegt bei -0,5 Punkten (Tabelle 4-303). Dass eine Erdnuss-OIT insbesondere im Langzeitverlauf einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität haben kann, wurde bereits in mehreren Studien belegt (37, 156-161).

Zusammenfassend ergibt sich für AR101 für das wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie in allen Altersgruppen eine grundsätzliche numerische Überlegenheit gegenüber der Kontrollgruppe, obwohl die Patienten mit einem Medikament behandelt wurden, gegen welches sie allergisch waren. Darüber hinaus waren vereinzelt statistisch signifikante Effekte zugunsten von AR101 messbar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde aufgrund der Unterschiede im Studiendesign der zur Bewertung des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien nicht durchgeführt. Eine detaillierte Rationale zu dieser Vorgehensweise wird in der Methodik unter 4.2.5.3 gegeben.

Übertragbarkeit in den deutschen Versorgungskontext:

Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Die Studien ARC003/ARC004 und ARC010 repräsentieren direkt den europäischen Versorgungskontext, da die Studie ARC010 komplett, und ARC003/ARC004 zum Teil in Europa durchgeführt wurden. Der Anteil deutscher Patienten in der europäischen Studie ARC010 beträgt etwa 16 %. Ein Teil der Patienten der Studie ARC003 sowie alle Patienten der Studie ARC007 wurden im nordamerikanischen Versorgungskontext (USA und Kanada) behandelt und untersucht. Dieser kann als übertragbar angesehen werden, da obwohl die Häufigkeit der Erdnussallergie in den USA im Vergleich zu Europa bzw. Deutschland als höher eingeschätzt wird, die generelle Natur der Krankheit mit großer Wahrscheinlichkeit als weitestgehend unabhängig von regionalen Unterschieden angesehen werden (128-132, 146). Es existieren keine Anzeichen für eine unterschiedliche Ausprägung der Symptome in verschiedenen Regionen, was sich in vergleichbaren Behandlungsleitlinien widerspiegelt (9, 10, 17, 84, 136, 137, 147). Ein wesentliches Therapieziel der Immuntherapie mit AR101 ist die Verbesserung der Lebensqualität von Erdnussallergikern. Die Auswirkungen einer Erdnussallergie auf die Lebensqualität des Patienten sind regional grundlegend vergleichbar und die Lebensqualität wurde in den für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen klinischen Studien mit in der Wissenschaft etablierten, objektiven und validierten Messinstrumenten direkt vom Patienten erfasst. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität kann durch die Verwendung objektiver, standardisierter und in der Wissenschaft etablierter Kriterien ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.10 Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-304: Operationalisierung des Endpunkts: Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Studie	Operationalisierung
ARC003	***Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*** **Patienten mit UE** Jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das während der Durchführung der Studie aufgetreten ist, wurde als UE erfasst. Unerwünschte Ereignisse, die während der Dosierung zuhause auftraten, wurden aus den Tagebüchern der Probanden sowie bei den Interviews mit Probanden- und/oder Eltern-/Betreuern (d.h. während der Besuche der Studienklinik in der Aufdosierung und Erhaltungsphase) ermittelt. UEs, die in der Studie ab dem Zeitpunkt der ersten Dosierung mit der Studienmedikation auftraten, wurden als TEAEs bezeichnet (*treatment-emergent adverse events*), (UEs und AEs wurden synonym verwendet). Dies erfolgte unabhängig von einem kausalen Zusammenhang zum Studienprodukt und schloss jegliche Änderung des Patientenstatus innerhalb der routinemäßigen Labor- und körperlichen Untersuchungen mit ein, sofern es vom Prüfarzt als klinisch bedeutsam erachtet wurde. Dabei wurden alle UEs, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Dosierung standen, als therapieassoziiert bezeichnet (*treatment related*). Da das Studienprodukt nicht in den *DBPCFCs* verwendet wurde, konnten während der *DBPCFC* keine therapieassoziierten UEs auftreten. Unerwünschte Ereignisse wurden in einem Fallberichtsformular für unerwünschte Ereignisse festgehalten. Bestimmte Arten von Ereignissen wurden auf separaten Fallberichtsformularen und nicht auf dem Formular für unerwünschte Ereignisse aufgezeichnet, um doppelte Meldungen zu vermeiden (es sei denn, das Ereignis wurde als schwerwiegend angesehen) (s. Tabelle 4-309). Tabelle 4-305: Spezifische Fallberichtsformulare zur Erfassung von verschiedenen unerwünschten Ereignissen (4, 8):

Ereignis	Fallberichtsformular
Unerwünschtes Ereignis	UE-Fallberichtsformular (*adverse event case report form*)
Ereignisse, die in Zusammenhang zu einem versehentlichen Kontakt mit Nahrungsmittelallergen stehen	Versehentliche Nahrungsmittelallergie Episode (*Accidental Food Allergy Episode*)
Reaktionen während der Nahrungsmittelprovokationen	Screening oder Exit-*DBPCFC* – Symptome (*Screening or Exit Visit DBPCFC – Symptoms*)
Symptome, die mit der Dosierung in der Studienklinik assoziiert sind	Dosierung in der Studienklinik – Symptome (*In Clinic Dosing – Symptoms*)
Individuelle Symptome, die als Teil einer allergischen Reaktion in der Studienklinik	Dosierung in der Studienklinik (*In Clinic Dosing*)

Studie	Operationalisierung

auftreten	

Die UEs wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 18.1) nach Symptomorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT, bevorzugte Begriffe) klassifiziert und von den Prüfärzten auf ihren Schweregrad CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) und ihre Beziehung zum Studienprodukt eingeschätzt.

Die Darstellung der UEs erfolgt, zusätzlich zu den Gesamtraten der Schweregrade nach CTCAE, gemäß Anforderungen des G-BA nach SOC und PT für folgende UEs:

- UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (unabhängig vom Schweregrad)
- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- UEs, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (unabhängig vom Schweregrad)

Weitere wichtige Daten, die bei Auftreten eines UE gesammelt wurden, enthielten: Behandlung mit Begleit- und Rettungsmedikation, sowie die Klassifizierung des UE in eine anaphylaktische Reaktion, eine allergische Reaktion, die mit einer zufälligen Exposition gegenüber einer Lebensmittelallergen oder einer *DBPCFC* in Zusammenhang stand, oder zum Therapieabbruch führte (s. UEs von besonderem Interesse).

Patienten mit SUE

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurdes jedes unerwünschte Ereignis eingestuft, das einem der folgenden Ergebnisse entsprach:

- Tod
- Lebensbedrohlich (der Proband war nach Ansicht des Prüfarztes oder Sponsors durch die eingetretene Reaktion unmittelbar vom Tod bedroht)
- Stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes
- zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend
- zu einer kongenitale Anomalie bzw. einem Geburtsfehler führend
- Wichtiges medizinisches Ereignis, das möglicherweise nicht zu einem der oben genannten Ergebnisse geführt hat, aber die Gesundheit des Probanden gefährdet haben könnte oder eine medizinische oder chirurgische Intervention zur Verhinderung eines der oben genannten Ergebnisse erforderte.

Ein unabhängiges Bewertungsgremium überprüfte verblindete Berichte über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und andere Ereignisse von Interesse, um die zugewiesene Ereignismenge, den Schweregrad, die Kausalität und die Diagnose gemäß den Protokolldefinitionen zu beurteilen.

Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten

Probanden, die die Studienbehandlung vorzeitig abgebrochen hatten, sollten zur Gewährleistung der Sicherheit für weitere etwa 14 Tage nach der letzten Dosis des Studienprodukts beobachtet werden und für eine abschließende Einschätzung durch den Prüfarzt zur Studienklinik zurückkehren. Alle Probanden, die die Therapie aufgrund eines UE vorzeitig beendeten, waren

Studie	Operationalisierung
	bis zur Stabilisierung oder Auflösung des UE zu überwachen. Die Gesamtraten sowie die Gründe für den Abbruch der Studie wurden dargestellt. Darüber hinaus wurde erfasst, ob es sich um einen behandlungsbedingten Therapieabbruch handelt und ob dieser auf chronische/wiederkehrende gastrointestinale UEs zurückzuführen war. Die patientenindividuellen Gründe für einen Therapieabbruch aufgrund eines UE wurden auf SOC/PT-Ebene erhoben und vollständig deskriptiv dargestellt. Die Sicherheit wurde während der gesamten Studie von einem unabhängigen Ausschuss für Daten- und Sicherheitsüberwachung (DSMC) überwacht. ***Patienten mit nicht erkrankungsbezogenen UEs, nicht erkrankungsbezogenen SUEs und nicht erkrankungsbezogenen UEs, die zum Therapieabbruch führten*** Erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse in Form von allergischen Reaktionen als Manifestationen der Grunderkrankung einer Erdnussallergie können im Rahmen einer Immuntherapie auftreten. Daher wurden nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse als Nebenwirkungen der Studienmedikation in separater Form analysiert. Damit wird der Forderung des G-BA aus dem Beratungsgespräch 2020 gefolgt (2). Die Erhebung dieser UEs und Einschätzung des Schweregrades erfolgten identisch zu den unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, wie oben beschrieben. Alle allergischen Reaktionen auf Erdnuss oder deren Allergene wurden als erkrankungsbezogen betrachtet. Für die Betrachtung der nicht erkrankungsbezogenen unerwünschten Ereignisse wurden diese allergischen Reaktionen ausgeschlossen. Dies bezog sich sowohl auf in zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation stehende allergische UEs (therapieassoziiert, *treatment-related*) als auch allergische Reaktionen, die abseits der Behandlung mit der Studienmedikation auftraten (*treatment-unrelated*). Mit dieser post-hoc definierten Analyse und Darstellung wird dem G-BA im Beratungsgespräch 2020 gefolgt (2). ***Analysepopulation*** Alle Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden in der Safety-Population durchgeführt. Diese schließt alle Probanden ein, die mindestens eine Dosis eines randomisierten Studienprodukts erhalten haben (davon ausgeschlossen sind Lebensmittel, die während der *DBPCFC* verabreicht wurden). Zur Kalkulation des relativen Risikos (RR) bei Zellen mit Nullwerten, wurde bei der Berechnung zu allen Zellen (a, b, c, d) 0,5 addiert. Zur Einhaltung der statistischen Anforderungen des G-BA und des IQWiG, wurden Teile der Analysen post-hoc durchführt. Diese sind mit den entsprechenden Quellen gekennzeichnet.
ARC004	Operationalisierung wie in ARC003
ARC010	Operationalisierung wie in ARC003
ARC007	Operationalisierung wie in ARC003

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-306: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARC003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC004	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
ARC010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARC003, ARC007 und ARC010 sind randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studien. Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und das Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung verblindet. Zudem war der Studienarzt, der an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war, nicht derselbe Prüfarzt für die *DBPCFC*. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten. Für die Analyse der Daten wurde das ITT-Prinzip in der Safety-Population adäquat umgesetzt. Diese schließt alle Probanden ein, die mindestens eine Dosis eines randomisierten Studienprodukts erhalten haben (davon ausgeschlossen sind Lebensmittel, die während der *DBPCFC* verabreicht wurden). Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die eine Verzerrung der Ergebnisse vermuten lassen. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt.

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 in den Kohorten 1 und 3A weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. Dennoch mussten alle Patienten eine strenge Erdnusskarenz, analog zu ARC003, weiterführen. Das Verzerrungspotential der Analyse zur generellen Sicherheit und Verträglichkeit (UEs) wird daher trotz des unverblindeten und unkontrollierten Studiendesigns der Studie ARC004 als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen in der Studie ARC003

Im Folgenden wird zunächst das Ausmaß der Exposition mit der jeweiligen Studienmedikation dargestellt.

Tabelle 4-307: Ausmaß der Exposition (Safety Population, 4-17 Jahre) in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Parameter	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)	AR101 (N = 366)	Placebo (N = 123)	AR101 (N = 310)	Placebo (N = 118)	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)
Dauer der Exposition (Tage) [1]								
n	372	124	366	123	310	118	372	124
Mittelwert (SD)	2,0 (0,13)	2,0 (0,09)	155,1 (43,81)	150,1 (27,95)	176,2 (25,33)	178,1 (17,15)	301,5 (103,77)	320,4 (67,51)
Median	2,0	2,0	154,0	149,0	175,0	175,5	330,5	328,0
Q1, Q3	2,0, 2,0	2,0, 2,0	143,0, 174,0	140,0, 161,0	172,0, 183,0	173,0, 182,0	315,0, 350,0	319,0, 346,0
Min, max	1, 2	1, 2	6, 278	14, 233	15, 292	58, 250	1, 485	1, 414
Dauer der Exposition (Kategorien)								
≤ 28 Tage							16 (4,3 %)	2 (1,6 %)
29-56 Tage							7 (1,9 %)	3 (2,4 %)
57-84 Tage							8 (2,2%)	0
85-112 Tage							9 (2,4%)	1 (0,8%)
113-140 Tage							6 (1,6%)	0
141-168 Tage							7 (1,9%)	0
169-196 Tage							6 (1,6%)	0
197-224 Tage							2 (0,5%)	0
225-252 Tage							6 (1,6%)	1 (0,8%)
253-280 Tage							1 (0,3%)	0
281-308 Tage							14 (3,8%)	5 (4,0%)

Parameter	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)	AR101 (N = 366)	Placebo (N = 123)	AR101 (N = 310)	Placebo (N = 118)	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)
309-336 Tage							132 (35,5%)	66 (53,2%)
337-364 Tage							97 (26,1%)	37 (29,8%)
> 364 Tage							61 (16,4%)	9 (7,3%)
Höchste erreichte Dosis (mg/Tag)								
n	372	124	366	123	310	118	372	124
Mittelwert (SD)	11,9 (0,87)	11,9 (0,94)	267,4 (100,28)	288,7 (55,20)	299,8 (3,41)	300,0 (0)	263,6 (103,82)	286,6 (59,98)
Median	12,0	12,0	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0
Q1, Q3	12,0, 12,0	12,0, 12,0	300,0, 300,0	300,0, 300,0	300,0, 300,0	300,0, 300,0	300,0, 300,0	300,0, 300,0
Min, max	6, 12	2, 12	3, 1200	1, 300	240, 300	300, 300	6, 1200	2, 300
Höchste erreichte Dosis, Kategorie (mg/Tag)								
1	0	0	0	1 (0,8%)	0	0	0	0
1,5	0	1 (0,8%)	0	0	0	0	0	1 (0,8%)
3	0	0	11 (3,0%)	1 (0,8%)	0	0	0	0
6	8 (2,2%)	0	6 (1,6%)	0	0	0	4 (1,1%)	0
12	364 (97,8%)	123 (99,2%)	6 (1,6%)	1 (0,8%)	0	0	25 (6,7%)	3 (2,4%)
20	0	0	4 (1,1%)	1 (0,8%)	0	0	4 (1,1%)	1 (0,8%)
40	0	0	5 (1,4%)	0	0	0	5 (1,3%)	0
80	0	0	6 (1,6%)	1 (0,8%)	0	0	6 (1,6%)	1 (0,8%)
120	0	0	4 (1,1%)	0	0	0	4 (1,1%)	0
160	0	0	7 (1,9%)	0	0	0	7 (1,9%)	0
200	0	0	4 (1,1%)	0	0	0	4 (1,1%)	0
240	0	0	4 (1,1%)	0	1 (0,3%)	0	4 (1,1%)	0
300 (Erhaltung)	0	0	308 (84,2%)	118 (95,9%)	309 (99,7%)	118 (100,0%)	308 (82,8%)	118 (95,2%)
1200 [2]	0	0	1 (0,3%)	0	0	0	1 (0,3%)	0
Zeit bis zu einer Dosis von 80 mg (Tage) [3]								
n							372	124

Parameter	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)	AR101 (N = 366)	Placebo (N = 123)	AR101 (N = 310)	Placebo (N = 118)	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)
Median (95% KI)							79,0 (78,0, 80,0)	78,0 (76,0, 79,0)
Zeit bis zu einer Dosis von 300 mg (Tage) [3]								
n							372	124
Median (95% KI)							159,0 (156,0, 162,0)	154,0 (149,0, 156,0)

[1] Die Dauer der Exposition gegenüber der Studienbehandlung wurde berechnet als Datum der letzten Dosis des Studienprodukts minus Datum der ersten Dosis des Studienprodukts plus 1.
[2] Verdacht auf Transkriptionsfehler (1200 mg nicht möglich).
[3] Berechnet mit der Kaplan-Meier-Methode, Patienten, die die angegebene Dosis nicht erreichten, wurden am Tag der letzten Dosis der Studienmedikation zensiert,
Min, Max, Minimum, Maximum; Q1, Q3, erstes Quartil, drittes Quartil.
Quelle: (4)

Die Tabelle 4-307 zeigt das Ausmaß der Exposition bei den Patienten zwischen 4 - 17 Jahren in der Studie ARC003. Die Daten von 372/372 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 124/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden für die Safety-Population verwendet. Hierbei betrug die mediane Gesamtexposition 330,5 Tage (Spanne: 1 - 485 Tage) für die Patienten aus der AR101-Gruppe und 328,0 Tage (Spanne: 1 - 414 Tage) für die Patienten aus der Placebo-Gruppe. Die mediane Exposition während der Dosissteigerungsphase betrug 154,0 Tage (Spanne: 6 - 278 Tage) für AR101 und 149,0 Tage (Spanne: 14 - 233 Tage) für Placebo. In der Erhaltungsphase war die mediane Exposition zwischen den Behandlungsgruppen mit 175,0 Tage (Spanne: 15 - 292 Tage) für AR101 und 175,5 Tage (Spanne: 58 - 250 Tage) für Placebo ebenfalls vergleichbar.

Die mediane Zeit bis zur Einnahme der Tagesdosis von 80 mg betrug 79,0 Tage für die mit AR101 behandelten Patienten und 78,0 Tage für die Patienten aus der Placebo-Gruppe. Die mediane Zeit bis zur Einnahme der Tagesdosis von 300 mg betrug 159,0 Tage für die mit AR101 behandelten Patienten und 154,0 Tage bei den Patienten aus der Placebo-Gruppe. Die durchschnittliche Behandlungsdauer wird als vergleichbar angesehen.

Tabelle 4-308: Zusammenfassung der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)	AR101 (N = 366)	Placebo (N = 123)	AR101 (N = 310)	Placebo (N = 118)	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)
Gesamtexposition (Jahre)	2,02	0,68	155,43	50,56	149,58	57,55	307,03	108,79
Anzahl aller TEAE	561	80	11917	1264	4041	650	16519	1994
Anzahl aller TESAE	0	0	4	0	5	1	9	1
Probanden mit mind. 1 TEAE	189 (50,8 %)	36 (29,0 %)	353 (96,4%)	108 (87,8%)	270 (87,1%)	94 (79,7%)	367 (98,7%)	118 (95,2%)
TEAE nach Schweregrad [1]								
Mild (1)	170 (45,7%)	33 (26,6%)	147 (40,2%)	69 (56,1%)	161 (51,9%)	57 (48,3%)	129 (34,7%)	62 (50,0%)
Moderat (2)	19 (5,1%)	3 (2,4%)	197 (53,8%)	38 (30,9%)	101 (32,6%)	37 (31,4%)	222 (59,7%)	55 (44,4%)
Schwer (3)	0	0	9 (2,5%)	1 (0,8%)	8 (2,6%)	0	16 (4,3%)	1 (0,8%)
Lebensbedrohlich oder Tod (4 oder 5)	0	0	0	0	0	0	0	0
TEAE in Zusammenhang mit der Behandlung [2]								
Nicht Behandlungsbedingt	16 (4,3%)	9 (7,3%)	46 (12,6%)	45 (36,6%)	111 (35,8%)	68 (57,6%)	39 (10,5%)	47 (37,9%)
Behandlungsbedingt	173 (46,5%)	27 (21,8%)	307 (83,9%)	63 (51,2%)	159 (51,3%)	26 (22,0%)	328 (88,2%)	71 (57,3%)
TEAE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienprodukts führten	4 (1,1%)	1 (0,8%)	35 (9,6%)	1 (0,8%)	4 (1,3%)	0	43 (11,6%)	2 (1,6%)
Probanden mit mind. 1 TESAE	0	0	4 (1,1%)	0	4 (1,3%)	1 (0,8%)	8 (2,2%)	1 (0,8%)
TESAE nach Schweregrad [1]								
Mild (1)	0	0	1 (0,3%)	0	0	1 (0,8%)	1 (0,3%)	1 (0,8%)
Moderat (2)	0	0	2 (0,5%)	0	2 (0,6%)	0	4 (1,1%)	0
Schwer (3)	0	0	1 (0,3%)	0	2 (0,6%)	0	3 (0,8%)	0
Lebensbedrohlich oder Tod (4 oder 5)	0	0	0	0	0	0	0	0
TESAE in Zusammenhang mit der Behandlung [2]								
Nicht Behandlungsbedingt	0	0	1 (0,3%)	0	3 (1,0%)	1 (0,8%)	4 (1,1%)	1 (0,8%)
Behandlungsbedingt	0	0	3 (0,8%)	0	1 (0,3%)	0	4 (1,1%)	0

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)	AR101 (N = 366)	Placebo (N = 123)	AR101 (N = 310)	Placebo (N = 118)	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)
Expositionsbereinigte Ereignisraten, Ereignisse (Raten) [3]								
TEAE	561 (277,65)	80 (118,30)	11917 (76,67)	1264 (25,00)	4041 (27,02)	650 (11,29)	16519 (53,80)	1994 (18,33)
TEAE in Zusammenhang mit der Behandlung	519 (256,86)	63 (93,16)	9284 (59,73)	469 (9,28)	2686 (17,96)	85 (1,48)	12489 (40,68)	617 (5,67)
TEAE mit dem Schweregrad Schwer oder höher	0	0	11 (0,07)	1 (0,02)	16 (0,11)	0	27 (0,09)	1 (0,01)
TESAE	0	0	4 (0,03)	0	5 (0,03)	1 (0,02)	9 (0,03)	1 (0,01)
TESAE in Zusammenhang mit der Behandlung	0	0	3 (0,02)	0	1 (0,01)	0	4 (0,01)	0
TESAE mit dem Schweregrad Schwer oder höher	0	0	1 (0,01)	0	2 (0,01)	0	3 (0,01)	0

Die Erhaltungs- und Gesamtsäulen schließen Symptome aus, die während der doppelblinden, placebokontrollierten Nahrungsmittelprovokation aufgezeichnet wurden.
[1] Probanden mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal gezählt, wobei der höchste Schweregrad verwendet wurde.
[2] Probanden mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal gezählt, wobei die engste Beziehung zum Studienprodukt verwendet wurde.
[3] Expositionsbereinigte Inzidenz wurden definiert als die Gesamtzahl der Ereignisse dividiert durch die Gesamtzahl der gefährdeten Probandenjahre während des Zeitraums.
TEAE, unerwünschte Ereignisse; TESAE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.
Quelle: (4)

In der Tabelle 4-308 sind die während der Studie ARC003 aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in den Behandlungsphasen der Studie ARC003 dargestellt. Bei 98,7 % der Patienten in der AR101-Gruppe und 95,2 % der Patienten in der Placebo-Gruppe trat mindestens ein UE während der gesamten Studiendauer auf. In der Phase der Dosissteigerung zeigten 96,4 % der Patienten aus der AR101-Gruppe und 87,8 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe mindestens ein UE. Im weiteren späteren Verlauf der Studie in der Erhaltungsphase trat bei 87,1 % der Patienten aus dem AR101-Arm und bei 79,7 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe mindestens ein UE auf.

Die bereinigte Gesamtexpositionsrate (Gesamtanzahl der Ereignisse dividiert durch die Gesamtzahl der Risikojahre der Patienten) betrug 53,80 Ereignisse pro Patientenjahr für die AR101-Gruppe und 18,33 Ereignisse pro Patientenjahr für die Placebo-Gruppe. Diese verringerten sich im Verlauf der Studie von der Dosissteigerung zur Erhaltungsphase in beiden Gruppen: von 76,67 bis 27,02 für die AR101-Gruppe und 25,00 bis 11,29 für die Placebo-Gruppe. Die meisten UE waren dabei mild oder moderat. In keiner der

Behandlungsgruppen trat während der Studie ein lebensbedrohliches oder tödliches unerwünschtes Ereignis auf. Keiner der Probanden wurde aus Sicherheitsgründen vorzeitig entblindet.

Insgesamt traten bei 88,2 % der Patienten aus der AR101-Gruppe und bei 57,3 % Patienten aus der Placebo-Gruppe mindestens ein unerwünschtes Ereignis in Zusammenhang mit dem Arzneimittel (= treatment related) auf: Während der initialen Aufdosierung bei 46,5 % der Patienten aus der AR101-Gruppe und bei 21,8 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe, während der Dosissteigerungsphase bei 83,9 % der Patienten aus dem AR101-Arm und bei 51,32 % der Patienten aus dem Placebo-Arm und während der Erhaltungsphase bei 51,3 % der Patienten aus der AR101-Gruppe und bei 22,0 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe.

Insgesamt 43 der mit AR101 behandelten Patienten und 2 mit Placebo behandelten Patienten brachen die Studienbehandlung aufgrund eines UE ab, wobei die meisten vorzeitigen Therapieabbrüche in der Dosissteigerung stattfanden.

Acht der mit AR101-behandelten Patienten (2,2 %) und ein Patient aus der Placebo-Gruppe (0,8 %) erlitten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschte Ereignisse (SUE), 4 dieser Ereignisse in der AR101-Gruppe wurden als behandlungsbedingt erachtet.

Tabelle 4-309: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschtes Ereignis, gesamte Studie		372	124			
	Ja	367 (98,66)	118 (95,16)	0,0349 (0,005-0,0649)	3,7322 (1,1187-12,451)	1,0367 (0,9947-1,0806)
	Nein	5 (1,34)	6 (4,84)			
	p*	0,0327		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-309 zeigt den Anteil der Probanden der Studie ARC003, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat. 98,6 % der Patienten aus dem AR101-Arm erlitten in der Studie ARC003 mindestens ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 95,16%. Es konnte hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-310: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschtes Ereignis, initiale Aufdosierung		372	124			
	Ja	189 (50,81)	36 (29,03)	0,2177 (0,1166-0,3189)	2,5246 (1,6295-3,9114)	1,75 (1,3058-2,3453)
	Nein	183 (49,19)	88 (70,97)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-310 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 gezeigt, welcher unerwünschte Ereignisse aufwies. 50,81 % der Patienten aus dem AR101-Arm zeigten unerwünschte Ereignisse in der Studie ARC003 auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bei 29,03 %.

Tabelle 4-311: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschtes Ereignis, Dosissteigerung		372	124			
	Ja	353 (94,89)	108 (87,1)	0,078 (0,0259-0,13)	2,7524 (1,3681-5,5377)	1,0895 (1,0141-1,1705)
	Nein	19 (5,11)	16 (12,9)			
	p*	0,0033		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-311 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 dargestellt, welcher unerwünschte Ereignisse während der Dosissteigerungsphase aufzeigte. Während der Dosissteigerungsphase zeigten sich bei 94,89 % der Patienten aus der AR101-Gruppe unerwünschte Ereignisse in der Studie ARC003 auf. In der Placebo-Gruppe wurden bei 87,1 % der Patienten unerwünschte Ereignisse beobachtet.

Tabelle 4-312 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschtes Ereignis, Erhaltungsphase		372	124			
	Ja	270 (72,58)	94 (75,81)	-0,0323 (-0,1221-0,0576)	0,8448 (0,5281-1,3515)	0,9574 (0,8514-1,0767)
	Nein	102 (27,42)	30 (24,19)			
	p*	0,4815		0,0021		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-312 stellt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 dar, bei welchem unerwünschte Ereignisse während der Erhaltungsphase beobachtet werden konnten. 72,58 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten unerwünschte Ereignisse in der Erhaltungsphase

auf. In der Placebo-Gruppe waren es 75,81 % der Patienten. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-313: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse und Symptome bei mindestens 5 % der Probanden in beiden Behandlungsgruppen insgesamt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung (ARC003, Safety-Population, 4 - 17 Jahre)

System-organklasse Preferred Term	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101 N = 372	Placebo N = 124	AR101 N = 366	Placebo N = 123	AR101 N = 310	Placebo N = 118	AR101 N = 372	Placebo N = 124
Patienten mit mind, einem unerwünschten Ereignis	189 (50,8 %)	36 (29,0 %)	353 (96,4 %)	108 (87,8 %)	270 (87,1 %)	94 (79,7 %)	367 (98,7 %)	118 (95,2 %)
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	130 (34,9 %)	17 (13,7 %)	301 (82,2 %)	73 (59,3 %)	160 (51,6 %)	43 (36,4 %)	319 (85,8 %)	86 (69,4 %)
Bauch-schmerzen	83 (22,3 %)	8 (6,5 %)	156 (42,6 %)	25 (20,3 %)	46 (14,8 %)	7 (5,9 %)	194 (52,2 %)	30 (24,2 %)
Erbrechen	15 (4,0 %)	0	127 (34,7 %)	22 (17,9 %)	50 (16,1 %)	14 (11,9 %)	154 (41,4 %)	30 (24,2 %)
Bauch-schmerzen im Oberkörper	9 (2,4 %)	3 (2,4 %)	136 (37,2 %)	17 (13,8 %)	41 (13,2 %)	9 (7,6 %)	152 (40,9 %)	26 (21,0 %)
Juckreiz im Mundraum	36 (9,7 %)	8 (6,5 %)	131 (35,8 %)	15 (12,2 %)	39 (12,6 %)	5 (4,2 %)	151 (40,6 %)	20 (16,1 %)
Übelkeit	31 (8,3 %)	1 (0,8 %)	128 (35,0 %)	22 (17,9 %)	45 (14,5 %)	8 (6,8 %)	146 (39,2 %)	29 (23,4 %)
Parästhesie oral	4 (1,1 %)	2 (1,6 %)	57 (15,6 %)	5 (4,1 %)	23 (7,4 %)	2 (1,7 %)	65 (17,5 %)	8 (6,5 %)
Diarrhöe	5 (1,3 %)	1 (0,8 %)	51 (13,9 %)	18 (14,6 %)	19 (6,1 %)	9 (7,6 %)	61 (16,4 %)	24 (19,4 %)
Abdominale Beschwerden	1 (0,3 %)	2 (1,6 %)	49 (13,4 %)	10 (8,1 %)	19 (6,1 %)	7 (5,9 %)	60 (16,1 %)	17 (13,7 %)
Schwellung der Lippen	2 (0,5 %)	0	25 (6,8 %)	3 (2,4 %)	13 (4,2 %)	2 (1,7 %)	38 (10,2 %)	5 (4,0 %)
Zungen-pruritus	8 (2,2 %)	0	30 (8,2 %)	7 (5,7 %)	10 (3,2 %)	1 (0,8 %)	38 (10,2 %)	7 (5,6 %)
Lippen-pruritus	2 (0,5 %)	1 (0,8 %)	28 (7,7 %)	5 (4,1 %)	12 (3,9 %)	1 (0,8 %)	36 (9,7 %)	7 (5,6 %)
Dysphagie	0	1 (0,8 %)	19 (5,2 %)	1 (0,8 %)	1 (0,3 %)	1 (0,8 %)	20 (5,4 %)	3 (2,4 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	79 (21,2 %)	16 (12,9 %)	269 (73,5 %)	68 (55,3 %)	162 (52,3 %)	49 (41,5 %)	302 (81,2 %)	89 (71,8 %)
Husten	10 (2,7 %)	0	117 (32,0 %)	30 (24,4 %)	61 (19,7 %)	22 (18,6 %)	152 (40,9 %)	42 (33,9 %)

System-organklasse	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Preferred Term	AR101 N = 372	Placebo N = 124	AR101 N = 366	Placebo N = 123	AR101 N = 310	Placebo N = 118	AR101 N = 372	Placebo N = 124
Reizung des Rachens	28 (7,5 %)	5 (4,0 %)	131 (35,8 %)	26 (21,1 %)	43 (13,9 %)	11 (9,3 %)	152 (40,9 %)	34 (27,4 %)
Rhinorrhoe	6 (1,6 %)	1 (0,8 %)	82 (22,4 %)	25 (20,3 %)	46 (14,8 %)	9 (7,6 %)	113 (30,4 %)	28 (22,6 %)
Niesen	16 (4,3 %)	3 (2,4 %)	76 (20,8 %)	15 (12,2 %)	33 (10,6 %)	5 (4,2 %)	98 (26,3 %)	18 (14,5 %)
Engegefühl im Hals	14 (3,8 %)	3 (2,4 %)	70 (19,1 %)	6 (4,9 %)	20 (6,5 %)	0	86 (23,1 %)	8 (6,5 %)
Nasen-verstopfung	4 (1,1 %)	2 (1,6 %)	66 (18,0 %)	20 (16,3 %)	28 (9,0 %)	12 (10,2 %)	80 (21,5 %)	28 (22,6 %)
Oro-pharyngeale Schmerzen	4 (1,1 %)	1 (0,8 %)	51 (13,9 %)	14 (11,4 %)	27 (8,7 %)	6 (5,1 %)	70 (18,8 %)	19 (15,3 %)
Keuchen	2 (0,5 %)	0	47 (12,8 %)	10 (8,1 %)	19 (6,1 %)	10 (8,5 %)	58 (15,6 %)	15 (12,1 %)
Dyspnoe	2 (0,5 %)	1 (0,8 %)	32 (8,7 %)	3 (2,4 %)	17 (5,5 %)	1 (0,8 %)	44 (11,8 %)	5 (4,0 %)
Asthma	2 (0,5 %)	0	26 (7,1 %)	5 (4,1 %)	20 (6,5 %)	7 (5,9 %)	43 (11,6 %)	10 (8,1 %)
Rhinitis allergisch	1 (0,3 %)	0	20 (5,5 %)	4 (3,3 %)	14 (4,5 %)	9 (7,6 %)	32 (8,6 %)	11 (8,9 %)
Dysphonie	1 (0,3 %)	0	19 (5,2 %)	2 (1,6 %)	8 (2,6 %)	1 (0,8 %)	25 (6,7 %)	2 (1,6 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (1,1 %)	2 (1,6 %)	225 (61,5 %)	73 (59,3 %)	149 (48,1 %)	58 (49,2 %)	263 (70,7 %)	90 (72,6 %)
Infektion der oberen Atemwege	0	0	88 (24,0 %)	28 (22,8 %)	48 (15,5 %)	16 (13,6 %)	110 (29,6 %)	39 (31,5 %)
Naso-pharyngitis	0	1 (0,8 %)	45 (12,3 %)	14 (11,4 %)	17 (5,5 %)	10 (8,5 %)	57 (15,3 %)	20 (16,1 %)
Virusinfektion	0	0	37 (10,1 %)	9 (7,3 %)	20 (6,5 %)	5 (4,2 %)	50 (13,4 %)	13 (10,5 %)
Pharyngitis Streptokokken	0	0	20 (5,5 %)	3 (2,4 %)	8 (2,6 %)	3 (2,5 %)	28 (7,5 %)	5 (4,0 %)
Gastroenteritis	0	0	18 (4,9 %)	2 (1,6 %)	10 (3,2 %)	3 (2,5 %)	25 (6,7 %)	5 (4,0 %)
Virale Gastroenteritis	0	0	14 (3,8 %)	2 (1,6 %)	13 (4,2 %)	5 (4,2 %)	25 (6,7 %)	7 (5,6 %)
Grippe	0	0	12 (3,3 %)	2 (1,6 %)	8 (2,6 %)	6 (5,1 %)	20 (5,4 %)	8 (6,5 %)
Mittelohr-entzündung	0	0	12 (3,3 %)	3 (2,4 %)	8 (2,6 %)	3 (2,5 %)	20 (5,4 %)	5 (4,0 %)
Rhinitis	0	0	13 (3,6 %)	9 (7,3 %)	9 (2,9 %)	3 (2,5 %)	20 (5,4 %)	11 (8,9 %)
Sinusitis	0	0	10 (2,7 %)	2 (1,6 %)	7 (2,3 %)	6 (5,1 %)	16 (4,3 %)	7 (5,6 %)

System-organklasse Preferred Term	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101 N = 372	Placebo N = 124	AR101 N = 366	Placebo N = 123	AR101 N = 310	Placebo N = 118	AR101 N = 372	Placebo N = 124
Virale Infektion der oberen Atemwege	0	0	12 (3,3 %)	4 (3,3 %)	6 (1,9 %)	5 (4,2 %)	15 (4,0 %)	7 (5,6 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes	50 (13,4 %)	14 (11,3 %)	212 (57,9 %)	55 (44,7 %)	118 (38,1 %)	40 (33,9 %)	249 (66,9 %)	69 (55,6 %)
Pruritus	25 (6,7 %)	8 (6,5 %)	117 (32,0 %)	25 (20,3 %)	45 (14,5 %)	14 (11,9 %)	153 (41,1 %)	34 (27,4 %)
Urtikaria	16 (4,3 %)	3 (2,4 %)	115 (31,4 %)	23 (18,7 %)	63 (20,3 %)	17 (14,4 %)	143 (38,4 %)	30 (24,2 %)
Ausschlag	12 (3,2 %)	1 (0,8 %)	61 (16,7 %)	15 (12,2 %)	24 (7,7 %)	7 (5,9 %)	81 (21,8 %)	18 (14,5 %)
Schwellungen im Gesicht	0	0	31 (8,5 %)	4 (3,3 %)	14 (4,5 %)	4 (3,4 %)	39 (10,5 %)	7 (5,6 %)
Ekzem	1 (0,3 %)	0	26 (7,1 %)	11 (8,9 %)	13 (4,2 %)	4 (3,4 %)	32 (8,6 %)	12 (9,7 %)
Erythema	7 (1,9 %)	0	16 (4,4 %)	2 (1,6 %)	6 (1,9 %)	5 (4,2 %)	27 (7,3 %)	5 (4,0 %)
Allgemeine Erkrankungen & Beschwerden am Verabreichungs-ort	10 (2,7 %)	3 (2,4 %)	109 (29,8 %)	31 (25,2 %)	58 (18,7 %)	13 (11,0 %)	139 (37,4 %)	39 (31,5 %)
Pyrexie	2 (0,5 %)	1 (0,8 %)	62 (16,9 %)	19 (15,4 %)	38 (12,3 %)	11 (9,3 %)	88 (23,7 %)	27 (21,8 %)
Beschwerden in der Brust	2 (0,5 %)	0	19 (5,2 %)	1 (0,8 %)	8 (2,6 %)	0	24 (6,5 %)	1 (0,8 %)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (1,9 %)	4 (3,2 %)	81 (22,1 %)	24 (19,5 %)	32 (10,3 %)	15 (12,7 %)	96 (25,8 %)	32 (25,8 %)
Kopf-schmerzen	3 (0,8 %)	3 (2,4 %)	61 (16,7 %)	21 (17,1 %)	26 (8,4 %)	13 (11,0 %)	72 (19,4 %)	28 (22,6 %)
Augen-erkrankungen	6 (1,6 %)	1 (0,8 %)	55 (15,0 %)	17 (13,8 %)	38 (12,3 %)	11 (9,3 %)	76 (20,4 %)	26 (21,0 %)
Okuläre Hyperämie	2 (0,5 %)	0	22 (6,0 %)	8 (6,5 %)	17 (5,5 %)	2 (1,7 %)	34 (9,1 %)	10 (8,1 %)
Juckreiz am Auge	3 (0,8 %)	1 (0,8 %)	21 (5,7 %)	10 (8,1 %)	10 (3,2 %)	7 (5,9 %)	32 (8,6 %)	16 (12,9 %)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,3 %)	0	38 (10,4 %)	4 (3,3 %)	31 (10,0 %)	8 (6,8 %)	63 (16,9 %)	11 (8,9 %)
Anaphy-laktische Reaktion	1 (0,3 %)	0	31 (8,5 %)	2 (1,6 %)	27 (8,7 %)	2 (1,7 %)	53 (14,2 %)	4 (3,2 %)
Saisonale Allergie	0	0	3 (0,8 %)	1 (0,8 %)	3 (1,0 %)	7 (5,9 %)	6 (1,6 %)	7 (5,6 %)

System-organklasse Preferred Term	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101 N = 372	Placebo N = 124	AR101 N = 366	Placebo N = 123	AR101 N = 310	Placebo N = 118	AR101 N = 372	Placebo N = 124
Gefäß-erkrankungen	10 (2,7 %)	2 (1,6 %)	41 (11,2 %)	7 (5,7 %)	14 (4,5 %)	4 (3,4 %)	51 (13,7 %)	11 (8,9 %)
Hautrötung	10 (2,7 %)	2 (1,6 %)	39 (10,7 %)	7 (5,7 %)	14 (4,5 %)	4 (3,4 %)	49 (13,2 %)	11 (8,9 %)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	4 (1,1 %)	0	36 (9,8 %)	3 (2,4 %)	17 (5,5 %)	0	48 (12,9 %)	3 (2,4 %)
Ohr-Juckreiz	3 (0,8 %)	0	23 (6,3 %)	0	7 (2,3 %)	0	25 (6,7 %)	0

Auf jeder Ebene (jedes Ereignis, Systemorganklasse und bevorzugter Begriff) wurden die Probanden mit mehr als einem unerwünschten Ereignis nur einmal innerhalb jeder Studienperiode gezählt.
Die Erhaltungs- und Gesamtsäulen schließen Symptome aus, die während der doppelblinden, placebokontrollierten Nahrungsmittelprovokation aufgezeichnet wurden.
Der bevorzugte Begriff der anaphylaktischen Reaktion umfasst systemische allergische Reaktionen jeglicher Schwere sowie die Anaphylaxie (schwer).
Quelle: (4)

In der Studie ARC003 traten einige behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse mit höherer Inzidenz in der AR101-Gruppe (N = 372) im Vergleich zur Placebogruppe (N = 124) auf (siehe Tabelle 4-313). Im gesamten Studienverlauf betraf dies folgende Systemorganklassen:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: 85,8 % AR101 und 69,4 % Placebo
- Erkrankungen der Atemwege. des Brustraums und Mediastinums: 81,2 % AR101 und 71.8 % Placebo
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: 66,9 % AR101 und 55,6 % Placebo
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden des Verabreichungsorts: 37,4 % AR101 und 31,5 % Placebo
- Erkrankungen des Immunsystems: 16,9 % AR101 und 8,9 % Placebo
- Gefäßerkrankungen: 13,7 % AR101 und 8,9 % Placebo
- Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: 12,9 % AR101 und 2,4 % Placebo

Demgegenüber stehen häufige unerwünschte Ereignisse in einigen Systemorganklassen mit ähnlicher Inzidenz zwischen den Behandlungsgruppen. Diese Systemorganklassen waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (70,7 % AR101, 72,6 % Placebo). Erkrankungen des Nervensystems (25,8 % AR101, 25,8 % Placebo) und Augenerkrankungen (20,4 % AR101, 21,0 % Placebo).

Es traten in keinem Studienarm bei mindestens 5 % der Patienten schwere unerwünschte Ereignisse (Schweregrad ≥ 3) sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in einer Systemorganklasse in der Studie ARC003 auf.

Studienabbrüche

Tabelle 4-314 Anzahl der Probanden, die die Studie ARC003 insgesamt abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Studienabbrüche, gesamte Studie		372	124			
	Ja	43 (11,56)	2 (1,61)	0,0995 (0,0411-0,1578)	7,9726 (1,9024-33,4123)	7,1667 (1,7618-29,1532)
	Nein	329 (88,44)	122 (98,39)			
	p*	0,0008		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-314 zeigt den Anteil der Probanden der Studie ARC003, welcher die Studie insgesamt abbrach. In der ITT-Population konnten die Daten von 372/372 Patienten aus der AR101-gruppe sowie 124/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe verwendet werden. 11,56 % der Patienten aus dem AR101-Arm brachen die Studie insgesamt ab. In der Placebo-Gruppe brachen zwei Patienten (1,61 %) die Studie vorzeitig ab.

Tabelle 4-315 Anzahl der Probanden, die die Studie ARC003 in der initialen Aufdosierung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Studienabbrüche, initiale Aufdosierung		372	124			
	Ja	4 (1,08)	1 (0,81)	0,0027 (-0,0176-0,023)	1,337 (0,148-12,0756)	1,3333 (0,1504-11,817)
	Nein	368 (98,92)	123 (99,19)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-315 wird der Anteil der Probanden der Studie ARC003 dargestellt, welcher die Studie in der initialen Aufdosierung abbrach. Die Daten von 372/372 Patienten aus der AR101-gruppe sowie 124/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden in der ITT-

Population verwendet. 1,08 % der Patienten aus dem AR101-Arm sowie ein Patient aus dem Placebo-Arm (0,81 %) brachen die Studie während der initialen Aufdosierung ab.

Tabelle 4-316 Anzahl der Probanden, die die Studie ARC003 in der Dosissteigerungsphase abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Studienabbrüche, Dosissteigerung		372	124			
	Ja	35 (9,41)	1 (0,81)	0,086 (0,0333-0,1388)	12,7745 (1,7315-94,2462)	11,6667 (1,6151-84,275)
	Nein	337 (90,59)	123 (99,19)			
	p*	0,0014		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-316 zeigt den Anteil der Probanden der Studie ARC003 auf, welcher die Studie während der Dosissteigerung abbrach. In der ITT-Population konnten die Daten von 372/372 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 124/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe verwendet werden. In dieser Phase brachen 35 Patienten aus dem AR101-Arm sowie ein Patient aus dem Placebo-Arm die Studie vorzeitig ab.

Tabelle 4-317: Anzahl der Probanden, die die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Studienabbrüche, Erhaltungsphase		372	124			
	Ja	4 (1,08)	0 (0)	0,0108 (-0,0074-0,0289)	-	3,016 (0,164-55,626)
	Nein	368 (98,92)	124 (100)			
	p*	0,5764		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-317 wird der Anteil der Probanden der Studie ARC003 gezeigt, welcher die Studie während der Erhaltungsphase abbrach. Die Daten von 372/372 Patienten aus der AR101-gruppe sowie 124/124 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden in der ITT-Population verwendet. 4 Patienten aus der AR101-Gruppe (1,08 %) sowie kein Patient aus der Placebo-Arm brachen die Studie während der Erhaltungsphase ab. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-318: Unerwünschte Ereignisse, welche zu Studienabbrüchen führen bei den Patienten aus der Studie ARC003 in beiden Behandlungsgruppen insgesamt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung

Systemorganklasse	Bevorzugte Bezeichnung	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
		AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
n. a.	n. a.	3 (75)	1 (100)	3 (8,6)	0 (0)	1 (25)	-	7 (16,3)	1 (50)
Erkrankungen der Augen	Juckreiz am Auge	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	-	1 (2,3)	0 (0)
Gastrointestinale Störungen	Abdominales Unbehagen	0 (0)	0 (0)	3 (8,6)	0 (0)	0 (0)	-	3 (7)	0 (0)
	Abdominaler Schmerz	0 (0)	0 (0)	5 (14,3)	0 (0)	0 (0)	-	5 (11,6)	0 (0)
	Oberer abdominaler Schmerz	0 (0)	0 (0)	3 (8,6)	0 (0)	0 (0)	-	3 (7)	0 (0)
	Eosinophile Ösophagitis	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	-	1 (2,3)	0 (0)
	Gastroösophageale Refluxkrankheit	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	-	1 (2,3)	0 (0)
	Schwellung der Lippen	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	-	1 (2,3)	0 (0)
	Übelkeit	0 (0)	0 (0)	2 (5,7)	0 (0)	0 (0)	-	2 (4,7)	0 (0)
	Speichel-Hypersekretion	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	-	1 (2,3)	0 (0)
	Erbrechen	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	-	1 (2,3)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Zustände am Verabreichungsort	Unwohlsein in der Brust	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	-	1 (2,3)	0 (0)
	Verminderte Aktivität	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	-	1 (2,3)	0 (0)
Störungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion	1 (25)	0 (0)	3 (8,6)	0 (0)	2 (50)	-	6 (14)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gastroenteritis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	-	1 (2,3)	0 (0)
	Gastroenteritis viral	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	-	1 (2,3)	0 (0)
	Infektion der unteren Atemwege	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	-	1 (2,3)	0 (0)
	Rhinitis	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	-	1 (2,3)	0 (0)
Störungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	-	1 (2,3)	0 (0)
Psychiatrische Störungen	Nahrungsmittel-Aversion	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	-	1 (2,3)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege,	Husten	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	-	1 (2,3)	0 (0)

Systemorganklasse	Bevorzugte Bezeichnung	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
		AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
des Brustkorbs und des Mediastinums									
	Nasenverstopfung	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1(100)	0 (0)	-	0 (0)	1 (50)
	Engegefühl im Hals	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	-	1 (2,3)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Urtikaria	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	-	1 (2,3)	0 (0)
TOTAL		4 (100)	1 (100)	35 (100)	1 (100)	4 (100)	-	43 (100)	2 (100)

n. a., nicht anwendbar
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-318 zeigt die unerwünschten Ereignisse, welche zu Studienabbrüchen bei den Patienten aus der Studie ARC003 geführt haben, in beiden Behandlungsgruppen differenziert nach Systemorganklasse und bevorzugte Bezeichnung. In der initialen Aufdosierung musste ein Patient aus der AR101-Gruppe aufgrund einer anaphylaktischen Reaktion die Studie abbrechen. 3 Abbrüche konnten keiner Systemorganklasse zugeordnet werden. Während der Dosissteigerung brachen 35 Patienten in der AR101-Gruppe die Studie ab, die häufigste Ursache waren abdominaler Schmerz (14,3 %), abdominales Unbehagen, oberer abdominaler Schmerz sowie eine anaphylaktische Reaktion (8,6 %). Im Placebo-Arm führte eine Nasenverstopfung zum Studienabbruch. Vier Patienten aus der AR101-Gruppe brachen die Studie in der Erhaltungsphase ab (1,3 %).

Nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse

Erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse in Form von allergischen Reaktionen als Manifestationen der Grunderkrankung einer Erdnussallergie können im Rahmen einer Immuntherapie auftreten. Daher wurden nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse als Nebenwirkungen der Studienmedikation in separater Form unter Ausschluss aller allergischen Reaktionen analysiert.

Tabelle 4-319: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad nach CTCAE	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	41 (93,2)	16 (88,9)	3493 (89,6)	700 (90)	1196 (86,9)	377 (82,3)	4730 (88,9)	1093 (87,1)
Grad 2	3 (6,8)	2 (11,1)	402 (10,3)	77 (9,9)	176 (12,8)	81 (17,7)	581 (10,9)	160 (12,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	4 (0,1)	1 (0,1)	5 (0,4)	0 (0)	9 (0,2)	1 (0,1)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	44 (100)	18 (100)	3895 (99,9)	777 (99,9)	1372 (99,6)	458 (100)	5311 (99,8)	1253 (99,9)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	4 (0,1)	1 (0,1)	5 (0,4)	0 (0)	9 (0,2)	1 (0,1)
TOTAL	44 (100)	18 (100)	3899 (100)	778 (100)	1377 (100)	458 (100)	5320 (100)	1254 (100)
Anteil Probanden mit mind. einem Ereignis	33 (8,87)	10 (8,06)	316 (84,95)	101 (81,45)	238 (63,98)	91 (73,39)	338 (90,86)	115 (92,74)
RR (95 % KI)	1,1 (0,5586-2,1662)		1,0429 (0,9491-1,146)		0,8718 (0,7651-0,9934)		0,9797 (0,9237-1,0391)	

RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall.
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-319 wird die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 aufgezeigt. In der initialen Aufdosierung lag der Anteil der Probanden mit mind. einem Ereignis ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe bei 8,87 %, in der Placebo-Gruppe waren es 8,06 %. Während der Dosissteigerungsphase war der Anteil der Probanden mit mind. einem Ereignis ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe bei 84,95 %. In der Placebo-Gruppe waren es 81,45 %. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Der Anteil der Probanden mit mind. einem Ereignis sank in der Erhaltungsphase im AR101-Arm auf 63,98 %, in der Placebo-Gruppe auf 73,39 %.

Unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen allergischen Ereignisse ließ sich demnach kein Behandlungseffekt für das Auftreten unerwünschter Ereignisse feststellen, beide Studienarme waren vergleichbar.

Die detaillierten Analysen der in Tabelle 4-319 dargestellten Effektschätzer sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

- Studie gesamt: Tabelle 4-320,
- Initiale Aufdosierung: Tabelle 4-321,
- Dosissteigerung: Tabelle 4-322,
- Erhaltungsphase: Tabelle 4-323

Tabelle 4-320 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen, gesamte Studie		372	124			
	Ja	338 (90,86)	115 (92,74)	-0,0188 (-0,076-0,0384)	0,778 (0,3622-1,6712)	0,9797 (0,9237-1,0391)
	Nein	34 (9,14)	9 (7,26)			
	p*	0,519		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-321 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen, initiale Aufdosierung		372	124			
	Ja	33 (8,87)	10 (8,06)	0,0081 (-0,0491-0,0653)	1,1097 (0,5302-2,3228)	1,1 (0,5586-2,1662)
	Nein	339 (91,13)	114 (91,94)			
	p*	0,7823		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-322 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen, Dosissteigerung		372	124			
	Ja	316 (84,95)	101 (81,45)	0,0349 (-0,0394-0,1093)	1,285 (0,7529-2,1932)	1,0429 (0,9491-1,146)
	Nein	56 (15,05)	23 (18,55)			
	p*	0,3571		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-323: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen, Erhaltungsphase		372	124			
	Ja	238 (63,98)	91 (73,39)	-0,0941 (-0,1901-0,002)	0,6441 (0,4103-1,0112)	0,8718 (0,7651-0,9934)
	Nein	134 (36,02)	33 (26,61)			
	p*	0,0549		0,1084		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-324: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht behandlungs-bedingt	37 (84,1)	16 (88,9)	2404 (61,7)	697 (89,8)	1208 (87,7)	443 (96,7)	3649 (68,6)	1156 (92,3)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Behandlungs-bedingt	7 (15,9)	2 (11,1)	1495 (38,3)	79 (10,2)	169 (12,3)	15 (3,3)	1671 (31,4)	96 (7,7)
TOTAL	44 (100)	18 (100)	3899 (100)	776 (100)	1377 (100)	458 (100)	5320 (100)	1252 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-324 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 aufgezeigt. Es wurden alle UEs, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Dosierung standen, als therapieassoziiert bezeichnet (= treatment-related). In der Dosissteigerung zeigten sich 3899 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren 61,7 % nicht behandlungsbedingt. 776 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 10,20 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 1377 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen beobachtet, 87,7 % davon nicht behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 458 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen in dieser Phase festgestellt, 96,7 % waren hierbei nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-325: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	0 (0)	-	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)
Grad 2	-	-	0 (0)	-	3 (75)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 3	-	-	1 (100)	-	1 (25)	0 (0)	2 (40)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	0 (0)	-	3 (75)	1 (100)	3 (60)	1 (100)
≥ 3	-	-	1 (100)	-	1 (25)	0 (0)	2 (40)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	-	4 (100)	1 (100)	5 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-325 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 dargestellt. In der AR101-Gruppe konnte in der Dosissteigerungsphase ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion nachgewiesen werden. In der Erhaltungsphase lagen im AR101-Arm 4 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion vor, im Placebo-

Arm wurde eines beobachtet. Keines dieser Ereignisse wurde als behandlungsbedingt erachtet (s. Tabelle 4-326).

Tabelle 4-326: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht behandlungsbedingt	-	-	1 (100)	0 (0)	4 (100)	1 (100)	5 (100)	1 (100)
Behandlungsbedingt	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	0 (0)	4 (100)	1 (100)	5 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen in der Studie ARC004

Tabelle 4-327: Ausmaß der Exposition (Safety Population, 4-17 Jahre) in der Studie ARC004

Parameter	Kohorte 1 28 Wochen N = 109	Kohorte 3A 56 Wochen N = 31
Dauer der Exposition (Tage) [1]		
n	109	31
Mittelwert (SD)	247,1 (69,85)	371,5 (94,14)
Median	220,0	395,0
Q1, Q3	201,0; 299,0	390,0; 403,0
Min, max	71; 552	43, 485
Dauer der Exposition nach Kategorie		
0-3 Monate	1 (0,9%)	1 (3,2%)
4-6 Monate	5 (4,6%)	2 (6,5%)
7-9 Monate	65 (59,6%)	0
10-12 Monate	33 (30,3%)	1 (3,2%)
13-15 Monate	4 (3,7%)	26 (83,9%)
16-18 Monate	0	1 (3,2%)
19-21 Monate	1 (0,9%)	0
22-24 Monate	0	0
24 Monate	0	0

[1] Die Dauer der Exposition gegenüber der Studienbehandlung wurde berechnet als Datum der letzten Dosis des Studienprodukts minus Datum der ersten Dosis des Studienprodukts plus 1.
Min, Max, Minimum, Maximum; Q1, Q3, erstes Quartil, drittes Quartil.
Quelle: (7)

Die Tabelle 4-327 zeigt das Ausmaß der Exposition bei den Patienten zwischen 4 - 17 Jahren in der Studie ARC004 auf, wobei nur die Kohorten 1 und 3A betrachtet wurden. Die Daten

von 109/109 Patienten aus der Kohorte 1 sowie von 31/31 Patienten aus der Kohorte 3A wurden für die Safety-Population verwendet. Hierbei betrug die mediane Gesamtexposition 220 Tage für die Patienten aus der Kohorte 1 und 395 Tage für die Patienten aus der Kohorte 3A.

Tabelle 4-328: Zusammenfassung der unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse in der Studie ARC004

	Kohorte 1 28 Wochen N = 109	Kohorte 3A 56 Wochen N = 31
Gesamtexposition (Jahre)	73,74	31,53
Anzahl aller TEAE	954	553
Anzahl aller TESAE	2	0
Patienten mit mind. 1 TEAE	90 (82,6%)	27 (87,1 %)
TEAE nach Schweregrad [1]		
Grad 1: Mild	58 (53,2%)	15 (48,4%)
Grad 2: Moderat	29 (26,6%)	12 (38,7%)
Grad 3: Schwer	3 (2,8%)	0
Grad 4: Lebensbedrohlich	0	0
Grad 5: Tod	0	0
TEAE in Zusammenhang mit der Behandlung [2]		
Nicht behandlungsbedingt	43 (39,4%)	12 (38,7%)
Behandlungsbedingt	47 (43,1%)	15 (48,4%)
TEAE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienprodukts führten	3 (2,8%)	1 (3,2%)
Patienten mit mind. 1 TESAE	1 (0,9%)	0
TESAE nach Schweregrad [1]		
Mild (1)	0	0
Moderat (2)	0	0
Schwer (3)	1 (0,9%)	0
Lebensbedrohlich (4)	0	0
Tod (5)	0	0
TESAE in Zusammenhang mit der Behandlung [2]		
Nicht behandlungsbedingt	1 (0,9%)	0
Behandlungsbedingt	0	0
Expositionsbereinigte Ereignisraten, Ereignisse (Raten) [3]		
TEAE	954 (12,94)	553 (17,54)
TEAE in Zusammenhang mit der Behandlung	416 (5,64)	147 (4,66)
TEAE mit dem Schweregrad Schwer oder höher	4 (0,05)	0 (0,00)
TESAE	2 (0,03)	0 (0,00)
TESAE in Zusammenhang mit der Behandlung	0 (0,00)	0 (0,00)
TESAE mit dem Schweregrad Schwer oder höher	1 (0,01)	0 (0,00)

	Kohorte 1 28 Wochen N = 109	Kohorte 3A 56 Wochen N = 31

[1] Probanden mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal gezählt, wobei der höchste Schweregrad verwendet wurde.
[2] Probanden mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal gezählt, wobei die engste Beziehung zum Studienprodukt verwendet wurde.
[3] Expositionsbereinigte Inzidenz wurden definiert als die Gesamtzahl der Ereignisse dividiert durch die Gesamtzahl der gefährdeten Probandenjahre während des Zeitraums.
TEAE, unerwünschte Ereignisse; TESAE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.
Quelle: (7)

In der Tabelle 4-328 sind die während der Studie ARC003 aufgetretenen unerwünschten Ereignisse der Studie ARC004 dargestellt, wobei nur die Kohorten 1 und 3A betrachtet wurden. Bei 82,6 % der Patienten in der Kohorte 1 und 87,1 % der Patienten in der Kohorte 3A trat mindestens ein UE während der gesamten Studiendauer auf. Die meisten UE wurden als mild oder moderat eingestuft. In keiner der beiden Kohorten trat während der Studie ein lebensbedrohliches oder tödliches unerwünschtes Ereignis auf. Keiner der Probanden wurde aus Sicherheitsgründen vorzeitig entblindet.

Bei 43,1 % der Patienten aus der Kohorte 1 sowie bei 48,4 % der Patienten aus der Kohorte 3A wurden mindestens ein behandlungsbedingtes (= treatment related) unerwünschtes Ereignis beobachtet. Drei Patienten aus Kohorte 1 und ein Patient aus Kohorte 3A brachen die Studienbehandlung aufgrund eines UE ab. Ein Patient aus der Kohorte 1 erlitt mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches sich nicht als behandlungsbedingt herausstellte.

Tabelle 4-329: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschtes Ereignis, gesamte Studie		109	31
	Ja	90 (82,6)	27 (87,1)
	Nein	19 (17,4)	4 (12,9)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-329 zeigt den Anteil der Probanden der Studie ARC004, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat. 82,6 % der Patienten aus der Kohorte 1 erlitten in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis. In der Kohorte 3A lag dieser Wert bei 87,1 %.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT:

Tabelle 4-330: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse und Symptome bei mindestens 5 % der Probanden insgesamt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung (ARC004, Safety-Population, 4 - 17 Jahre)

	Kohorte 1 28 Wochen N = 109	Kohorte 3A 56 Wochen N = 31
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Erbrechen	18 (16,5%)	6 (19,4%)
Bauchschmerzen	11 (10,1%)	5 (16,1%)
Übelkeit	9 (8,3%)	5 (16,1%)
Oberbauchschmerzen	9 (8,3%)	5 (16,1%)
Durchfall	5 (4,6%)	4 (12,9%)
Oraler Juckreiz	6 (5,5%)	4 (12,9%)
Abdominales Unbehagen	6 (5,5%)	0
Lippenpruritus	3 (2,8%)	2 (6,5%)
Schwellung der Lippen	3 (2,8%)	3 (9,7%)
Parästhesie oral	0	2 (6,5%)
Zungenpruritus	3 (2,8%)	2 (6,5%)
Zahnschmerzen	0	1 (3,2%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Husten	16 (14,7%)	8 (25,8%)
Reizung des Halses	15 (13,8%)	5 (16,1%)
Oropharyngeale Schmerzen	7 (6,4%)	7 (22,6%)
Rhinorrhoe	7 (6,4%)	3 (9,7%)
Verstopfung der Nase	8 (7,3%)	2 (6,5%)
Niesen	8 (7,3%)	3 (9,7%)
Asthma	3 (2,8%)	0
Dyspnoe	1 (0,9%)	3 (9,7%)
Keuchen	3 (2,8%)	2 (6,5%)
Allergische Rhinitis	3 (2,8%)	0
Engegefühl im Hals	1 (0,9%)	0
Infektion und parasitäre Erkrankungen		
Infektion der oberen Atemwege	20 (18,3%)	3 (9,7%)
Nasopharyngitis	5 (4,6%)	5 (16,1%)
Virale Infektion	9 (8,3%)	5 (16,1%)
Grippe	7 (6,4%)	1 (3,2%)
Virale Gastroenteritis	7 (6,4%)	0
Pharyngitis Streptokokken	5 (4,6%)	3 (9,7%)
Ohrenentzündung	4 (3,7%)	3 (9,7%)
Gastroenteritis	2 (1,8%)	0
Sinusitis	2 (1,8%)	0
Rhinitis	1 (0,9%)	1 (3,2%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes		
Urtikaria	16 (14,7%)	7 (22,6%)
Juckreiz	7 (6,4%)	1 (3,2%)
Ausschlag	6 (5,5%)	1 (3,2%)

	Kohorte 1 28 Wochen N = 109	Kohorte 3A 56 Wochen N = 31
Ekzem	2 (1,8%)	2 (6,5%)
Rötung	1 (0,9%)	1 (3,2%)
Allgemeine Erkrankungen & Beschwerden am Verabreichungsort		
Pyrexie	20 (18,3%)	8 (25,8)
Unwohlsein in der Brust	3 (2,8%)	1 (3,2%)
Unwohlsein	0	4 (12,9%)
Schmerzen in der Brust	0	0
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	12 (11,0%)	8 (25,8%)
Störungen des Immunsystems		
Anaphylaktische Reaktion [1]	7 (6,4%)	5 (16,1%)
Hypersensitivität	1 (0,9%)	5 (16,1%)
Saisonale Allergie	2 (1,8%)	2 (6,5%)
Augenerkrankungen		
Juckreiz am Auge	5 (4,6%)	1 (3,2%)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
Juckreiz im Ohr	1 (0,9%)	1 (3,2%)
Gefäßerkrankungen		
Hautrötung	3 (2,8%)	0

Auf jeder Ebene (jedes Ereignis, Systemorganklasse und bevorzugter Begriff) wurden die Probanden mit mehr als einem unerwünschten Ereignis nur einmal innerhalb jeder Studienperiode gezählt.
[1] Der bevorzugte Begriff der anaphylaktischen Reaktion umfasst systemische allergische Reaktionen jeglicher Schwere sowie die Anaphylaxie (schwer).
Quelle: (7)

Die Tabelle 4-330 zeigt die unerwünschten Ereignisse und Symptome bei mindestens 5 % der Probanden in den Kohorten 1 und 3A aus der Studie ARC004 insgesamt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung (PT). Reizungen des Halses wurde bei 9,2 % der Patienten aus dieser Kohorte nachgewiesen. Bauchschmerzen, Urtikaria, Husten, Erbrechen, systemische allergische Reaktion und oraler Juckreiz wurden bei 3,7 % bis 8,3 % der Probanden festgestellt. In Kohorte 3A wurde Urtikaria bei 16,1 % der Probanden berichtet. Übelkeit, Oberbauchschmerzen, Halsreizung und systemische allergische Reaktion wurden jeweils bei 12,9 % der Probanden berichtet. Weiterhin wurden in keiner Systemorganklasse bei mindestens 5 % der Patienten schwere unerwünschte Ereignisse (Schweregrad ≥ 3 nach CTCAE) sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet.

Studienabbrüche

Tabelle 4-331 Anzahl der Probanden, die die Studie ARC004 insgesamt abbrachen

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Studienabbrüche, gesamte Studie		109	31
	Ja	3 (2,75)	1 (3,26)
	Nein	106 (97,25)	30 (96,74)
Quelle:(144)			

Die Tabelle 4-331 zeigt den Anteil der Probanden der Studie ARC004, welcher die Studie insgesamt abbrach. 3 Patienten (2,75 %) aus der Kohorte 1 brachen die Studie insgesamt ab. Aus der Kohorte 3A brach ein Patient (3,26 %) die Studie vorzeitig ab.

Tabelle 4-332: Unerwünschte Ereignisse, welche zu Studienabbrüchen bei den Patienten aus der Studie ARC004 führen in beiden Kohorten insgesamt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung

Systemorganklasse	Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Gastrointestinale Störungen	Abdominaler Schmerz	1 (20)	0 (0)
Störungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion	1 (20)	0 (0)
	Überempfindlichkeit	0 (0)	1 (100)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	Reizung des Rachens	1 (20)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Urtikaria	1 (20)	0 (0)
Vaskuläre Störungen	Rötung	1 (20)	0 (0)
TOTAL		5 (100)	1 (100)
Quelle:(144)			

In der Tabelle 4-332 sind die unerwünschten Ereignisse, welche zu Studienabbrüche bei den Patienten aus der Studie ARC004 aus den Kohorten 1 und 3A führten, insgesamt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung aufgeführt. In der Kohorte 1 zeigte der Patient 032-002 2 Ereignisse (Abdominaler Schmerz und Reizung des Rachens), welche zu seinem Studienabbruch führten. Dem Patient 035-005 wurden ebenfalls zwei Bezeichnungen für das zum Studienabbruch führende Ereignis zugeschrieben: Urtikaria und Rötung. Ein Patient brach die Studie aufgrund von Hypersensitivität ab. In der Kohorte 3A brach ein Patient die Studie aufgrund von Überempfindlichkeit ab.

Nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse

Erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse in Form von allergischen Reaktionen als Manifestationen der Grunderkrankung einer Erdnussallergie können im Rahmen einer Immuntherapie auftreten. Daher wurden nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse als Nebenwirkungen der Studienmedikation in separater Form unter Ausschluss aller allergischen Reaktionen analysiert.

Tabelle 4-333: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

Schweregrad nach CTCAE	Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Grad 1	465 (87,4)	435 (92,8)
Grad 2	65 (12,2)	34 (7,2)
Grad 3	2 (0,4)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	530 (99,6)	469 (100)
≥ 3	2 (0,4)	0 (0)
TOTAL	532 (100)	469 (100)
Quelle:(144)		

In der Tabelle 4-333 wird die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC004 aufgezeigt. In der Kohorte 1 traten 532 nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse auf, 4 davon wurden dem Schweregrad 3 (CTCAE) zugeordnet. In der Kohorte 3A waren es 469 nicht erkrankungsbezogene Ereignisse, hier wurde kein Ereignis mit einem Schweregrad 3 festgestellt.

Tabelle 4-334 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen, gesamte Studie		109	31
	Ja	81 (74,3)	24 (77,4)
	Nein	28 (25,7)	7 (22,6)
Quelle:(144)			

Die Tabelle 4-334 zeigt die Anzahl der Probanden in der Studie ARC004, welche mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion aufwiesen. In der Kohorte 1 konnte bei 74,3 % der Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis beobachtet werden. In der Kohorte 3A war dies bei 77,4 % der Patienten der Fall.

Tabelle 4-335: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus der Studie ARC004

Kausalität	Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Nicht behandlungsbedingt	500 (94)	391 (83,4)
Behandlungsbedingt	32 (6)	78 (16,6)
TOTAL	532 (100)	469 (100)
Quelle:(144)		

In der Tabelle 4-335 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus der Studie ARC004 aufgeführt. In der Kohorte 1 wurden 532 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen beobachtet, davon waren 94 % nicht behandlungsbedingt. 469 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen traten in der Kohorte 3A auf, davon waren 83,4 % nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-336: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

Schweregrad nach CTCAE	Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Grad 1	-	-
Grad 2	2 (50)	0 (0)
Grad 3	2 (50)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	2 (50)	0 (0)
≥ 3	2 (50)	0 (0)
TOTAL	4 (100)	0 (0)
Quelle:(144)		

In der Tabelle 4-336 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC004 dargestellt. 4 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion traten in der Studie ARC004 auf, in der Kohorte 3A lag keines vor.

Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen in der Studie ARC010

Tabelle 4-337: Ausmaß der Exposition (Safety Population, 4-17 Jahre) in der Studie ARC010

Parameter	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101 (N = 132)	Placebo (N = 43)	AR101 (N = 125)	Placebo (N = 43)	AR101 (N = 108)	Placebo (N = 41)	AR101 (N = 132)	Placebo (N = 43)
Dauer der Exposition (Tage) [1]								
n	132	43	125	43	108	41	132	43
Mittelwert (SD)	2,0 (0,21)	2,0 (0,00)	152,2 (45,79)	154,4 (28,44)	152,2 (45,79)	154,4 (28,44)	248,4 (107,32)	263,9 (57,76)
Median	2,0	2,0	153,0	153,0	153,0	153,0	259,0	257,0
Q1, Q3	2,0; 2,0	2,0; 2,0	141,0; 169,0	145,0; 167,0	141,0; 169,0	145,0; 167,0	235,5; 305,0	242,0; 281,0
Min, max	1, 2	2, 2	3, 259	35, 258	2,99, 4,23	2,96, 4,11	1, 420	37, 368
Dauer der Exposition (Kategorien)								
≤ 28 Tage							12 (9,1%)	0 (0,0%)
29-56 Tage							3 (2,3%)	1 (2,3%)
57-84 Tage							2 (1,5%)	0 (0,0%)
85-112 Tage							0	0
113-140 Tage							4 (3,0%)	1 (2,3%)
141-168 Tage							2 (1,5%)	0 (0,0%)
169-196 Tage							0 (0,0%)	0 (0,0%)
197-224 Tage							2 (1,5%)	1 (2,3%)
225-252 Tage							35 (26,5%)	16 (37,2%)
253-280 Tage							31 (23,5%)	13 (30,2%)
>280 Tage							41 (31,1%)	11 (25,6%)
Höchste erreichte Dosis (mg/Tag)								
n	132	43	125	43	108	41	132	43
Mittelwert (SD)	11,8 (1,44)	12,0 (0,00)	266,2 (89,20)	291,0 (46,15)	300,0 (0,00)	300,0 (0,00)	252,9 (103,50)	291,0 (46,15)
Median	12,0	12,0	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0
Q1, Q3	12,0; 12,0	12,0; 12,0	300,0; 300,0	300,0; 300,0	300,0; 300,0	300,0; 300,0	300,0; 300,0	300,0; 300,0

Parameter	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101 (N = 132)	Placebo (N = 43)	AR101 (N = 125)	Placebo (N = 43)	AR101 (N = 108)	Placebo (N = 41)	AR101 (N = 132)	Placebo (N = 43)
Min, max	3, 12	12, 12	3, 300	12, 300	300, 300	300, 300	3, 300	12, 300
Höchste erreichte Dosis, Kategorie (mg/Tag)								
0,5	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
1	0	0	0	0	0	0	0	0
1,5	0	0	0	0	0	0	0	0
3	3 (2,3%)	0	5 (4,0%)	0	0	0	0	0
6	1 (0,8%)	0	2 (1,6%)	0	0	0	0	0
12	128 (97,0%)	43 (100,0%)	2 (1,6%)	1 (2,3%)	0	0	0	0
20	0	0	1 (0,8%)	0	0	0	0	0
40	0	0	2 (1,6%)	0	0	0	0	0
80	0	0	2 (1,6%)	0	0	0	0	0
160	0	0	1 (0,8%)	0	0	0	0	0
200	0	0	2 (1,6%)	1 (2,3%)	0	0	0	0
300	0	0	108 (86,4%)	41 (95,3%)	108 (100,0%)	41 (100,0%)	108 (100,0%)	41 (100,0%)
Zeit bis zur Dosis von 80 mg (Tage) [2]								
n							132	43
Median (95% KI)							79,5 (77,0; 85,0)	77,5 (73,0; 79,0)
Zeit bis zur Dosis von 300 mg (Tage) [2]								
n							132	43
Median (95% KI)							158,0 (155,0; 162,0)	155,0 (148,0; 163,0)

[1] Die Dauer der Exposition gegenüber der Studienbehandlung wurde berechnet als Datum der letzten Dosis des Studienprodukts minus Datum der ersten Dosis des Studienprodukts plus 1.
[2] Berechnet mit der Kaplan-Meier-Methode. Patienten, die die angegebene Dosis nicht erreichten, wurden am Tag der letzten Dosis zensiert.
Min, Max, Minimum, Maximum; Q1, Q3, erstes Quartil, drittes Quartil.
Quelle: (5)

Die Tabelle 4-337 zeigt das Ausmaß der Exposition bei den Patienten zwischen 4 - 17 Jahren in der Studie ARC010 auf. Die Daten von 132/132 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 43/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden für die Safety-Population verwendet. Hierbei betrug die mediane Gesamtexposition 259,0 Tage (Spanne: 1 - 420 Tage) für die Patienten aus der AR101-Gruppe und 257,0 Tage (Spanne: 37 - 368 Tage) für die Patienten aus der Placebo-Gruppe. Die mediane Exposition während der Dosissteigerungsphase betrug 153 Tage (Spanne: 3 - 259 Tage) für AR101 und 153,0 Tage (Spanne: 35 - 258 Tage) für Placebo. In der Erhaltungsphase war die mediane Exposition zwischen den Behandlungsgruppen bei 103,5 Tage (Spanne: 69 - 25 Tage) für AR101 und bei 97,0 Tage (Spanne: 18 - 217 Tage) für Placebo.

Die mediane Zeit bis zur Einnahme der Tagesdosis von 80 mg betrug 79,5 Tage für die mit AR101 behandelten Patienten und 77,5 Tage für die Patienten aus der Placebo-Gruppe. Die mediane Zeit bis zur Einnahme der Tagesdosis von 300 mg betrug 158,0 Tage für die mit AR101 behandelten Patienten und 155,0 Tage bei den Patienten aus der Placebo-Gruppe.

Tabelle 4-338: Zusammenfassung der unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101 (N = 132)	Placebo (N = 43)	AR101 (N = 125)	Placebo (N = 43)	AR101 (N = 108)	Placebo (N = 41)	AR101 (N = 132)	Placebo (N = 43)
Gesamtexposition (Jahre)	0,71	0,24	52,09	18,18	36,95	12,65	89,78	31,07
Anzahl aller TEAE	237	29	5188	785	1368	178	6793	992
Anzahl aller TESAE	0	0	1	2	0	0	1	2
Probanden mit mind. 1 TEAE	62 (47,0%)	14 (32,6%)	122 (97,6%)	42 (97,7%)	95 (88,0%)	32 (78,0%)	130 (98,5%)	42 (97,7%)
TEAE nach Schweregrad [1]								
Mild (1)	52 (39,4%)	14 (32,6%)	75 (60,0%)	25 (58,1%)	77 (71,3%)	28 (68,3%)	66 (50,0%)	24 (55,8%)
Moderat (2)	10 (7,6%)	0 (0,0%)	46 (36,8%)	17 (39,5%)	18 (16,7%)	4 (9,8%)	63 (47,7%)	18 (41,9%)
Schwer oder höher (3)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0	0	1 (0,8%)	0 (0,0%)
TEAE in Zusammenhang mit der Behandlung [2]								
Nicht Behandlungsbedingt	9 (6,8%)	4 (9,3%)	12 (9,6%)	18 (41,9%)	38 (35,2%)	27 (65,9%)	11 (8,3%)	17 (39,5%)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101 (N = 132)	Placebo (N = 43)	AR101 (N = 125)	Placebo (N = 43)	AR101 (N = 108)	Placebo (N = 41)	AR101 (N = 132)	Placebo (N = 43)
Behandlungsbedingt	53 (40,2%)	10 (23,3%)	110 (88,0%)	24 (55,8%)	57 (52,8%)	5 (12,2%)	119 (90,2%)	25 (58,1%)
TEAE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienprodukts führten	5 (3,8%)	0 (0,0%)	7 (5,6%)	1 (2,3%)	0	0	12 (9,1%)	1 (2,3%)
Probanden mit mind. 1 TESAE	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	2 (4,7%)	0	0	1 (0,8%)	2 (4,7%)
TESAE nach Schweregrad [1]								
Mild (1)	0	0	1 (0,8%)	1 (2,3%)	0	0	1 (0,8%)	1 (2,3%)
Moderat (2)	0	0	0	1 (2,3%)	0	0	0 (0,0%)	1 (2,3%)
Schwer (3)	0	0	0	0	0	0	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Lebensbedrohlich oder Tod (4 oder 5)	0	0	0	0	0	0	0 (0,0%)	0 (0,0%)
TESAE in Zusammenhang mit der Behandlung [2]								
Nicht Behandlungsbedingt	0	0	1 (0,8%)	2 (4,7%)	0	0	1 (0,8%)	2 (4,7%)
Behandlungsbedingt	0	0	0	0 (0,0%)	0	0	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Expositionsbereinigte Ereignisraten, Ereignisse (Raten) [4]								
TEAE	237 (335,52)	29 (123,17)	5188 (99,60)	785 (43,18)	1368 (37,02)	178 (14,07)	6793 (75,66)	992 (31,93)
TEAE in Zusammenhang mit der Behandlung	200 (283,14)	23 (97,68)	3927 (75,39)	266 (14,63)	944 (25,55)	26 (2,05)	5071 (56,48)	315 (10,14)
TEAE mit dem Schweregrad Schwer oder höher	0	0	2 (0,04)	0	0	0	2 (0,02)	0 (0,00)
TESAE	0	0	1 (0,02)	2 (0,11)	0	0	1 (0,01)	2 (0,06)
TESAE in Zusammenhang mit der Behandlung	0	0	0	0	0	0	0 (0,00)	0 (0,00)
TESAE mit dem Schweregrad Schwer oder höher	0	0	0	0	0	0	0 (0,00)	0 (0,00)

[1] Probanden mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal gezählt, wobei der höchste Schweregrad verwendet wurde.
[2] Probanden mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal gezählt, wobei die engste Beziehung zum Studienprodukt verwendet wurde.
[3] Expositionsbereinigte Ereignisquoten wurden definiert als die Gesamtzahl der Ereignisse dividiert durch die Gesamtzahl der gefährdeten Probandenjahre während des Zeitraums.
TEAE, unerwünschte Ereignisse; TESAE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.
Quelle: (5)

In der Tabelle 4-338 sind die während der Studie ARC010 aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in den Behandlungsphasen der Studie ARC010 aufgezeigt. Bei 98,5 % der Patienten im AR101-Arm sowie bei 97,7 % der Patienten in der Placebo-Gruppe trat mindestens ein UE während der gesamten Studiendauer auf. In der Dosissteigerungsphase zeigten 97,6 % der Patienten aus der AR101-Gruppe und 97,7 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe mindestens ein UE. in der Erhaltungsphase trat bei 88 % der Patienten aus dem AR101-Arm und bei 78 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe mindestens ein UE auf.

Die bereinigte Gesamtexpositionsrate (Gesamtanzahl der Ereignisse dividiert durch die Gesamtzahl der Risikojahre der Patienten) betrug 89,78 Ereignisse pro Patientenjahr für die AR101-Gruppe und 31,07 Ereignisse pro Patientenjahr für die Placebo-Gruppe. Diese verringerten sich im Verlauf der Studie von der Dosissteigerung bis hin zur Erhaltungsphase in beiden Gruppen: Für die AR101-Gruppe von 52,09 bis 36,95 und für die Placebo-Gruppe 18,18 bis 12,65. Die meisten UE wurden als mild oder moderat eingestuft. In keiner der Behandlungsgruppen trat während der Studie ein lebensbedrohliches oder tödliches unerwünschtes Ereignis auf. Keiner der Probanden wurde aus Sicherheitsgründen vorzeitig entblindet.

Insgesamt traten bei 90,2 % der Patienten aus der AR101-Gruppe und bei 58,1 % Patienten aus der Placebo-Gruppe mindestens ein behandlungsbedingtes (= treatment related) unerwünschtes Ereignis auf: In der initialen Aufdosierung bei 40,2 % der Patienten aus der AR101-Gruppe und bei 23,3 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe, während der Dosissteigerungsphase bei 88 % der Patienten aus dem AR101-Arm und bei 55,8 % der Patienten aus dem Placebo-Arm und während der Erhaltungsphase bei 52,8 % der Patienten aus der AR101-Gruppe und bei 12,2 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe.

12 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie ein Patient aus der Placebo-Gruppe brachen die Studienbehandlung aufgrund eines UE ab, wobei die meisten vorzeitigen Therapieabbrüche in der Dosissteigerung stattfanden.

Ein Patient aus der AR101-Gruppe und 2 Patienten aus der Placebo-Gruppe erlitten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschte Ereignisse (SUE), keines wurde als behandlungsbedingt eingestuft.

Tabelle 4-339: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschtes Ereignis, gesamte Studie		132	43			
	Ja	130 (98,48)	42 (97,67)	0,0081 (-0,0366-0,0528)	1,5476 (0,1369-17,5008)	1,0083 (0,9584-1,0608)
	Nein	2 (1,52)	1 (2,33)			
	p*	0,5733		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-339 zeigt den Anteil der Probanden der Studie ARC010, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat. 98,48 % der Patienten aus dem AR101-Arm erlitten in der Studie ARC003 mindestens ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 97,67%. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt hierbei festgestellt werden.

Tabelle 4-340: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschtes Ereignis, initiale Aufdosierung		132	43			
	Ja	62 (46,97)	14 (32,56)	0,1441 (-0,0265-0,3147)	1,8347 (0,8898-3,7831)	1,4426 (0,9045-2,3009)
	Nein	70 (53,03)	29 (67,44)			
	p*	0,0977		0,0004		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-340 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 gezeigt, welcher unerwünschte Ereignisse aufwies. 46,97 % der Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mindestens ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC010 auf. In der Placebo-Gruppe lag

der Anteil der Patienten mit mind. einem unerwünschten Ereignis bei 32,56 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt wurde hierbei beobachtet.

Tabelle 4-341: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschtes Ereignis, Dosissteigerung		132	43			
	Ja	122 (92,42)	42 (97,67)	-0,0525 (-0,136-0,031)	0,2905 (0,0361-2,3375)	0,9462 (0,8848-1,012)
	Nein	10 (7,58)	1 (2,33)			
	p*	0,2978		0,0024		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-341 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerungsphase aufzeigte. Bei 92,42 % der Patienten aus der AR101-Gruppe sowie bei 97,67 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe war mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC010 zu erkennen. Es konnte hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden.

Tabelle 4-342 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschtes Ereignis, Erhaltungsphase		132	43			
	Ja	95 (71,97)	32 (74,42)	-0,0245 (-0,178-0,1291)	0,8826 (0,4033-1,9317)	0,9671 (0,7878-1,1872)
	Nein	36 (28,03)	11 (25,58)			
	p*	0,7546		0,0375		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-342 stellt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC10 dar, bei welchem mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Erhaltungsphase beobachtet werden konnten. 71,97 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase auf. In der Placebo-Gruppe waren es 74,42 % der Patienten. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt konnte zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT:

Tabelle 4-343: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse und Symptome bei mindestens 5 % der Probanden in beiden Behandlungsgruppen insgesamt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung (ARC010, Safety-Population, 4 - 17 Jahre)

System-organklasse	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Bevorzugte Bezeichnung	AR101 N = 132	Placebo N = 43	AR101 N = 125	Placebo N = 43	AR101 N = 108	Placebo N = 41	AR101 N = 132	Placebo N = 43
Patienten mit mind, einem unerwünschten Ereignis	62 (47,0%)	14 (32,6%)	122 (97,6%)	42 (97,7%)	95 (88,0%)	32 (78,0%)	130 (98,5%)	42 (97,7%)
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	47 (35,6%)	9 (20,9%)	108 (86,4%)	30 (69,8%)	60 (55,6%)	11 (26,8%)	120 (90,9%)	33 (76,7%)
Bauch-schmerzen	31 (23,5%)	2 (4,7%)	79 (63,2%)	18 (41,9%)	24 (22,2%)	4 (9,8%)	88 (66,7%)	19 (44,2%)
Übelkeit	11 (8,3%)	1 (2,3%)	46 (36,8%)	8 (18,6%)	17 (15,7%)	3 (7,3%)	58 (43,9%)	11 (25,6%)
Erbrechen	10 (7,6%)	0 (0,0%)	40 (32,0%)	8 (18,6%)	13 (12,0%)	3 (7,3%)	53 (40,2%)	10 (23,3%)
Parästhesie oral	8 (6,1%)	4 (9,3%)	46 (36,8%)	9 (20,9%)	18 (16,7%)	1 (2,4%)	52 (39,4%)	9 (20,9%)
Juckreiz im Mundraum	6 (4,5%)	1 (2,3%)	24 (19,2%)	0	6 (5,6%)	0	28 (21,2%)	1 (2,3%)
Schwellung der Lippen	2 81,5%)	0	18 (14,4%)	4 (9,3%)	4 (3,7%)	0	20 (15,2%)	4 (9,3%)
Abdominale Beschwerden	31 (23,5%)	2 (4,7%)	79 (63,2%)	18 (63,2%)	24 (22,2%)	4 (9,8%)	8 (66,7%)	19 (44,2%)
Diarrhöe	0	0	11 (8,8%)	8 (18,6%)	6 (5,6%)	0	16 (12,2%)	8 (18,6%)
Lippen-pruritus	2 (1,5%)	1 (2,3%)	12 (9,6%)	0	7 (6,5%)	1 (2,4%)	16 (12,2%)	2 (4,7%)
Bauch-schmerzen im Oberkörper	2 (1,5%)	1 (2,3%)	13 (10,4%)	4 (9,3%)	4 (3,7%)	0 (0,0%)	14 (10,6%)	5 (11,6%)
Zungen-pruritus	2 (1,5%)	2 (4,7%)	10 (8,0%)	5 (11,6%)	3 (2,8%)	0	12 (9,1%)	5 (11,6%)
Lippenödem	2 (1,5%)	0	4 (3,2%)	1 (2,3%)	3 (2,8%)	0	7 (5,3%)	1 (2,3%)
Schmerzen in der Lippe	2 (1,5%)	0	4 (3,2%)	1 (2,3%)	3 (2,8%)	0	7 (5,3%)	1 (2,3%)

System-organklasse	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Bevorzugte Bezeichnung	AR101 N = 132	Placebo N = 43	AR101 N = 125	Placebo N = 43	AR101 N = 108	Placebo N = 41	AR101 N = 132	Placebo N = 43
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	29 (22,0%)	6 (14,0%)	102 (81,6%)	34 (79,1%)	48 (44,4%)	14 (34,1%)	112 (84,8%)	34 (79,1%)
Husten	5 (3,8%)	0	56 (44,8%)	24 (55,8%)	21 (19,4%)	6 (14,6%)	66 (50,0%)	24 (55,8%)
Reizung des Rachens	9 (6,8%)	2 (4,7%)	52 (41,6%)	6 (14,0%)	10 (9,3%)	1 (2,4%)	57 (43,2%)	8 (18,6%)
Niesen	6 (4,5%)	1 (2,3%)	38 (30,4%)	7 (16,3%)	4 (3,7%)	1 (2,4%)	43 (32,6%)	7 (16,3%)
Oro-pharyngeale Schmerzen	1 (0,8%)	0	30 (24,0%)	8 (18,6%)	10 (9,3%)	7 (17,1%)	37 (28,0%)	12 (27,9%)
Rhinorrhoe	3 (2,3%)	1 (2,3%)	29 (23,2%)	8 (18,6%)	7 (6,5%)	2 (4,9%)	34 (25,8%)	10 (23,3%)
Nasen-verstopfung	3 (2,3%)	1 (2,3%)	19 (15,2%)	6 (14,0%)	3 (2,8%)	1 (2,4%)	23 (17,4%)	8 (18,6%)
Keuchen	0	0	16 (12,8%)	2 (4,7%)	9 (8,3%)	1 (2,4%)	22 (16,7%)	3 (7,0%)
Dyspnoe	1 (0,8%)	0	14 (11.2%)	3 (7.0%)	3 (2,8%)	1 (2,4%)	15 (11,4%)	3 (7,0%)
Nasen Juckreiz	1 (0,8%)	0	10 (8,0%)	2 (4,7%)	2 (1,9%)	1 (2,4%)	11 (8,3%)	3 (7,0%)
Engegefühl im Hals	1 (0,8%)	0	10 (8,0%)	1 (2,3%)	1 (0,9%)	0	10 (7,6%)	1 (2,3%)
Asthma	0	0	6 (4,8%)	3 (7,0%)	3 (2,8%)	2 (4,9%)	7 (5,3%)	3 (7,0%)
Pharyngeale Parästhesie	2 (1,5%)	1 (2,3%)	6 (4,8%)	1 (2,3%)	2 (1,9%)	0	7 (5,3%)	2 (4,7%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes	23 (17,4%)	1 (2,3%)	87 (69,6%)	26 (60,5%)	47 (43,5%)	13 (31,7%)	100 (75,8%)	28 (65,1%)
Pruritus	15 (11,4%)	0	53 (42,4%)	14 (32,6%)	23 (21,3%)	2 (4,9%)	67 (50,8%)	14 (32,6%)
Urtikaria	6 (4,5%)	1 (2,3%)	36 (28,8%)	9 (20,9%)	22 (20,4%)	2 (4,9%)	48 (36,4%)	9 (20,9%)
Erythema	5 (3,8%)	1 (2,3%)	30 (24,0%)	3 (7,0%)	3 (2,8%)	1 (2,4%)	34 (25,8%)	5 (11,6%)
Ausschlag	1 (0,8%)	0	14 (11,2%)	7 (16,3%)	8 (7,4%)	2 (4,9%)	21 (15,9%)	8 (18,6%)
Angioödem	2 (1,5%)	0	10 (8,0%)	4 (9,3%)	6 (5,6%)	1 (2,4%)	13 (9,8%)	4 (9,3%)
Ekzem	0	0	10 (8,0%)	7 (16,3%)	2 (1,9%)	5 (12,2%)	12 (9,1%)	11 (25,6%)

System-organklasse	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Bevorzugte Bezeichnung	AR101 N = 132	Placebo N = 43	AR101 N = 125	Placebo N = 43	AR101 N = 108	Placebo N = 41	AR101 N = 132	Placebo N = 43
Trockene Haut	1 (0,8%)	0	4 (3,2%)	4 (9,3%)	1 (0,9%)	1 (2,4%)	6 (4,5%)	4 (9,3%)
Atopische Dermatitis	0	0	3 (2,4%)	4 (9,3%)	0	0	3 (2,3%)	4 (9,3%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 81,5%)	0	88 (70,4%)	31 (72,1%)	58 (53,7%)	15 (36,6%)	99 (75,0%)	32 (74,4%)
Naso-pharyngitis	0	0	34 (27,2%)	10 (23,3%)	22 (20,4%)	4 (9,8%)	44 (33,3%)	12 (27,9%)
Rhinitis	1 (0,8%)	0	13 (10,4%)	5 (11,6%)	11 (10,2%)	4 (9,8%)	20 (15,2%)	7 (16,3%)
Virusinfektion	0	0	14 (11,2%)	5 (11,6%)	5 (4,6%)	2 (4,9%)	18 (13,6%)	7 (16,3%)
Infektion der oberen Atemwege	0	0	14 (11,2%)	11 (25,6%)	3 (2,8%)	0	17 (12,9%)	11 (25,6%)
Bindehaut-entzündung	0	0	10 (8,0%)	4 (9,3%)	6 (5,6%)	3 (7,3%)	15 (11,4%)	5 (11,6%)
Gastroenteritis	0	0	6 (4,8%)	4 (9,3%)	6 (5,6%)	2 (4,9%)	12 (9,1%)	5 (11,6%)
Virale Gastroenteritis	0	0	6 (4,8%)	0	1 (0,9%)	0	7 (5,3%)	0
Grippe	0	0	4 (3,2%)	3 (7,0%)	0	0	4 (3,0%)	3 (7,0%)
Infektion der Atemwege	0	0	2 (1,6%)	3 (7,0%)	2 (1,9%)	1 (2,4%)	3 (2,3%)	3 (7,0%)
Allgemeine Erkrankungen & Beschwerden am Verab-reichungsort	5 (3,8%)	0	52 (41,6%)	21 (48,8%)	17 (15,7%)	7 (17,1%)	59 (44,7%)	24 (55,8%)
Pyrexie	2 (1,5%)	0	26 (20,8%)	11 (25,6%)	3 (2,8%)	5 (12,2%)	29 (22,0%)	14 (32,6%)
Fatigue	0	0	13 (10,4%)	4 (9,3%)	0	1 (2,4%)	13 (9,8%)	5 (11,6%)
Unwohlsein	2 (1,5%)	0	7 (5,6%)	2 (4,7%)	1 (0,9%)	1 (2,4%)	8 (6,1%)	3 (7,0%)
Beschwerden in der Brust	0	0	6 (4,8%)	1 (2,3%)	2 (1,9%)	0	7 (5,3%)	1 (2,3%)
Erkrankungen des Nervensystems	0	0	48 (38,4%)	20 (46,5%)	20 (18,5%)	8 (19,5%)	55 (41,7%)	22 (51,2%)
Kopf-schmerzen	0	0	39 (31,2%)	17 (39,5%)	19 (17,6%)	8 (19,5%)	46 (34,8%)	19 (44,2%)
Schwindel	0	0	2 (1,6%)	3 (7,0%)	2 (1,9%)	0	4 (3,0%)	3 (7,0%)

System-organklasse	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Bevorzugte Bezeichnung	AR101 N = 132	Placebo N = 43	AR101 N = 125	Placebo N = 43	AR101 N = 108	Placebo N = 41	AR101 N = 132	Placebo N = 43
Augen-erkrankungen	2 (1,5%)	0	27 (21,6%)	10 (23,3%)	14 (13,0%)	5 (12,2%)	38 (28,8%)	12 (27,9%)
Juckreiz am Auge	1 (0,8%)	0	17 (13,6%)	6 (14,0%)	8 (7,4%)	3 (7,3%)	24 (18,2%)	8 (18,6%)
Schwellung des Auges	0	0	5 (4,0%)	2 (4,7%)	7 (6,5%)	2 (4,9%)	11 (8,3%)	3 (7,0%)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,8%)	1 (2,3%)	16 (12,8%)	3 (7,0%)	13 (12,0%)	2 (4,9%)	28 (21,2%)	5 (11,6%)
Anaphy-laktische Reaktion [1]	1 (0,8%)	0	9 (7,2%)	0	8 (7,4%)	1 (2,4%)	16 (12,2%)	1 (2,3%)
Saisonale Allergie	0	0	6 (4,8%)	1 (2,3%)	4 (3,7%)	1 (2,4%)	10 (7,6%)	2 (4,7%)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0	0	19 (15,2%)	4 (9,3%)	6 (5,6%)	1 (2,4%)	21 (15,9%)	5 (11,6%)
Schmerzen des Ohres	0	0	11 (8,8%)	0	5 (4,6%)	0	14 (10,6%)	0
Bewegungs-/Reisekrank-heit	0	0	4 (3,2%)	2 (4,7%)	0	1 (2,4%)	4 (3,0%)	3 (7,0%)
Gefäß-erkrankungen	4 (3,0%)	0	15 (12,0%)	1 (2,3%)	2 (1,9%)	0	15 (11,4%)	1 (2,3%)
Hautrötung	4 (3,0%)	0	15 (12,0%)	1 (2,3%)	2 (1,9%)	0	15 (11,4%)	1 (2,3%)
Erkrankungen des Muskel-skeletts und des Binde-gewebes	0	0	14 (11,2%)	2 (4,7%)	5 (4,6%)	2 (4,9%)	16 (12,2%)	4 (9,3%)
Schmerzen in den Extremitäten	0	0	8 (6,4%)	0	3 (2,8%)	1 (2,4%)	11 (8,3%)	1 (2,3%)
Erkrankungen des Blutes und des lympha-tischen Systems	0	0	8 (6,4%)	1 (2,3%)	2 (1,9%)	0	9 (6,8%)	1 (2,3%)
Thrombose	0	0	7 (5,6%)	1 82,3%)	2 (1,9%)	0	8 (6,1%)	1 (2,3%)
Verletzung, Vergiftung und verfahrens-bedingte Komplikationen	0	0	16 (12,8%)	10 (23,3%)	9 (8,3%)	4 (9,8%)	23 (17,4%)	10 (23,3%)
Gliederfüßler-biss	0	0	3 (2,4%)	4 (9,3%)	3 (2,8%)	1 (2,4%)	6 (4,5%)	5 (11,6%)

System-organklasse	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Bevorzugte Bezeichnung	AR101 N = 132	Placebo N = 43	AR101 N = 125	Placebo N = 43	AR101 N = 108	Placebo N = 41	AR101 N = 132	Placebo N = 43

Auf jeder Ebene (jedes Ereignis, Systemorganklasse und bevorzugter Begriff) wurden die Probanden mit mehr als einem unerwünschten Ereignis nur einmal innerhalb jeder Studienperiode gezählt.
[1] Der bevorzugte Begriff der anaphylaktischen Reaktion umfasst systemische allergische Reaktionen jeglicher Schwere sowie die Anaphylaxie (schwer).
Quelle: (5)

In der Studie ARC010 traten einige behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse mit höherer Inzidenz in der AR101-Gruppe (N = 132) im Vergleich zur Placebogruppe (N = 43) auf (siehe Tabelle 4-343). Im gesamten Studienverlauf betraf dies folgende Systemorganklassen:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: 90,9 % AR101 und 76,7 % Placebo
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: 84,8 % AR101 und 79,1 % Placebo
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: 75,8 % AR101 und 65,1 % Placebo
- Erkrankungen des Immunsystems: 21,2 % AR101 und 11,6 % Placebo

In einigen Systemorganklassen traten dahingegen unerwünschte Ereignisse in der Placebogruppe häufiger auf. Diese Systemorganklassen waren allgemeine Erkrankungen und Beschwerden des Verabreichungsorts (44,7 % AR101, 55,8 % Placebo), Erkrankungen des Nervensystems (41,7 % AR101, 51,2 % Placebo) und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (17,4 % AR101, 23,3 % Placebo).

In keiner Systemorganklasse wurden bei mindestens 5 % der Patienten schwere unerwünschte Ereignisse (Schweregrad ≥ 3) sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nachgewiesen.

Studienabbrüche

Tabelle 4-344 Anzahl der Probanden, die die Studie ARC010 insgesamt abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Studienabbrüche, gesamte Studie		132	43			
	Ja	12 (9,09)	1 (2,33)	0,0677 (-0,0226-0,1579)	4,2 (0,53-33,2855)	3,9091 (0,5234-29,1969)
	Nein	120 (90,91)	42 (97,67)			
	p*	0,191		0,0005		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-344 zeigt den Anteil der Probanden der Studie ARC003, welcher die Studie insgesamt abbrach. 9,09 % der Patienten aus dem AR101-Arm brachen die Studie insgesamt ab. Aus der Placebo-Gruppe brach ein Patient (2,33 %) die Studie vorzeitig ab. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-345 Anzahl der Probanden, die die Studie ARC010 in der initialen Aufdosierung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Studienabbrüche, initiale Aufdosierung		132	43			
	Ja	5 (3,79)	0 (0)	0,0379 (-0,0195-0,0952)	-	3,639 (0,205-64,498)
	Nein	127 (96,21)	43 (100)			
	p*	0,3356		0,0009		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-345 wird der Anteil der Probanden der Studie ARC003 dargestellt, welcher die Studie in der initialen Aufdosierung abbrach. 3,79 % der Patienten aus dem AR101-Arm sowie kein Patient aus dem Placebo-Arm brachen die Studie während der initialen Aufdosierung ab. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-346 Anzahl der Probanden, die die Studie ARC010 in der Dosissteigerungsphase abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Studienabbrüche, Dosissteigerung		132	43			
	Ja	7 (5,3)	1 (2,33)	0,0298 (-0,0421-0,1017)	2,352 (0,2811-19,6783)	2,2803 (0,2887-18,0139)
	Nein	125 (94,7)	42 (97,67)			
	p*	0,6812		0,0019		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-346 zeigt den Anteil der Probanden der Studie ARC003 auf, welcher die Studie während der Dosissteigerung abbrach. In dieser Phase brachen 7 der Patienten (5,3 %) aus dem AR101-Arm sowie ein Patient (2,33 %) aus dem Placebo-Arm die Studie vorzeitig ab. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor. In der Erhaltungsphase der Studie ARC010 brach kein Patient aus beiden Behandlungsarmen die Studie vorzeitig ab.

Tabelle 4-347: Unerwünschte Ereignisse, die zu Studienabbrüchen führen bei den Patienten aus der Studie ARC010 in beiden Behandlungsgruppen insgesamt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung

Systemorganklasse	Bevorzugte Bezeichnung	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Ohr- und Labyrinthstörungen	Ohrenbeschwerden	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Augen	Vermehrter Tränenfluss	0 (0)	-	1 (4,5)	0 (0)	-	-	1 (2,8)	0 (0)
Gastrointestinale Störungen	Abdominaler Schmerz	3 (21,4)	-	4 (18,2)	0 (0)	-	-	7 (19,4)	0 (0)
	Schwellung der Lippen	0 (0)	-	1 (4,5)	0 (0)	-	-	1 (2,8)	0 (0)
	Übelkeit	2 (14,3)	-	3 (13,6)	0 (0)	-	-	5 (13,9)	0 (0)
	Oraler Juckreiz	0 (0)	-	1 (4,5)	0 (0)	-	-	1 (2,8)	0 (0)
	Parästhesie oral	0 (0)	-	1 (4,5)	0 (0)	-	-	1 (2,8)	0 (0)
	Erbrechen	3 (21,4)	-	3 (13,6)	0 (0)	-	-	6 (16,7)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Zustände am Verabreichungsort	Granulom	0 (0)	-	0 (0)	1 (100)	-	-	0 (0)	1 (100)
	Unwohlsein	1 (7,1)	-	0 (0)	0 (0)	-	-	1 (2,8)	0 (0)
	Fremdkörpergefühl	0 (0)	-	1 (4,5)	0 (0)	-	-	1 (2,8)	0 (0)
Infektionen Infektionskrankheiten	Rhinitis	0 (0)	-	1 (4,5)	0 (0)	-	-	1 (2,8)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	Husten	1 (7,1)	-	0 (0)	0 (0)	-	-	1 (2,8)	0 (0)
	Dysphonie	0 (0)	-	1 (4,5)	0 (0)	-	-	1 (2,8)	0 (0)
	Dyspnoe	1 (7,1)	-	0 (0)	0 (0)	-	-	1 (2,8)	0 (0)
	Nasale Verstopfung	1 (7,1)	-	0 (0)	0 (0)	-	-	1 (2,8)	0 (0)
	Oropharyngeale Schmerzen	0 (0)	-	1 (4,5)	0 (0)	-	-	1 (2,8)	0 (0)
	Rhinorrhöe	1 (7,1)	-	0 (0)	0 (0)	-	-	1 (2,8)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Erythem	1 (7,1)	-	0 (0)	0 (0)	-	-	1 (2,8)	0 (0)
	Urtikaria	0 (0)	-	1 (4,5)	0 (0)	-	-	1 (2,8)	0 (0)
	Urtikaria chronisch	0 (0)	-	1 (4,5)	0 (0)	-	-	1 (2,8)	0 (0)
Gefäßstörungen	Rötung	0 (0)	-	1 (4,5)	0 (0)	-	-	1 (2,8)	0 (0)

TOTAL		14 (100)	-	22 (100)	1 (100)	-	-	36 (100)	1 (100)
Quelle: (145)									

Die Tabelle 4-347 zeigt die unerwünschten Ereignisse, welche zu Studienabbrüchen bei den Patienten aus der Studie ARC010 geführt haben, in beiden Behandlungsgruppen differenziert nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung. In der initialen Aufdosierung lagen im AR101-Arm 14 unerwünschte Ereignisse vor, welche zu Studienabbrüchen geführt haben. Während der Dosissteigerung wurden 22 zu Studienabbrüchen führende unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe sowie ein unerwünschtes Ereignis in der Placebo-Gruppe beobachtet.

Tabelle 4-348: Anzahl der unerwünschten Ereignisse in der Studie ARC010, welche zum Studienabbruch geführt haben

Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu Studienabbruch geführt haben (pro Patient)	Studienarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
0	120 (90,91)	42 (97,67)
1	4 (3,03)	1 (2,33)
2	1 (0,76)	0 (0)
3	2 (1,52)	0 (0)
4	4 (3,03)	0 (0)
8	1 (0,76)	0 (0)
Alle	132 (100)	43 (100)
Quelle: (145)		

In der Tabelle 4-348 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse in der Studie ARC010 aufgezeigt, welche zu einem Studienabbruch geführt haben. Von den 132 Patienten aus dem AR101-Arm brachen insgesamt 12 Patienten die Studie vorzeitig ab. Bei einigen Probanden wurden mehrere TEAEs als zum Studienabbruch führend erfasst (s. Tabelle 4-347). Im Placebo-Arm brach ein Patient die Studie ab, dieser wies als unerwünschtes Ereignis ein Granulom auf (s. Tabelle 4-347).

Nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse

Erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse in Form von allergischen Reaktionen als Manifestationen der Grunderkrankung einer Erdnussallergie können im Rahmen einer Immuntherapie auftreten. Daher wurden nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse als Nebenwirkungen der Studienmedikation in separater Form unter Ausschluss aller allergischen Reaktionen analysiert.

Tabelle 4-349: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	18 (94,7)	4 (100)	1044 (95,3)	353 (92,2)	356 (94,2)	116 (96,7)	1418 (95)	473 (93,3)
Grad 2	1 (5,3)	0 (0)	52 (4,7)	30 (7,8)	22 (5,8)	4 (3,3)	75 (5)	34 (6,7)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	19 (100)	4 (100)	1096 (100)	383 (100)	378 (100)	120 (100)	1493 (100)	507 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	19 (100)	4 (100)	1096 (100)	383 (100)	378 (100)	120 (100)	1493 (100)	507 (100)
Anteil Probanden mit mind. einem Ereignis	15 (11,36)	4 (9,3)	114 (96,36)	41 (95,35)	87 (65,91)	31 (72,09)	118 (89,39)	42 (97,67)
RR (95 %KI)	1,2216 (0,4284-3,4834)		0,9058 (0,824-0,9957)		0,9142 (0,7316-1,1424)		0,9152 (0,8493-0,9862)	

RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall.
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-349 wird die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC010 dargestellt. In der initialen Aufdosierung lag der Anteil der Probanden mit mind. einem Ereignis ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe bei 11,36 %, im Placebo-Arm waren es 9,3 %. Während der Dosissteigerungsphase war der Anteil der Probanden mit mind. einem Ereignis ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe bei 96,36%. In der Placebo-Gruppe waren es 95,35 %. Das relative Risiko, mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in dieser Phase aufzeigen, lag statistisch signifikant bei 0,9058 (95 %- KI = [0,824; 0,9957]). Der Anteil der Probanden mit mind. einem Ereignis sank in der Erhaltungsphase im AR101-Arm auf 65,91%, in der Placebo-Gruppe auf 72,09 %. Es lag in dieser Phase kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt mehr vor.

In der gesamten Studie traten bei den Patienten aus der AR101-Gruppe und aus der Placebo-Gruppe keine schweren unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion auf.

Die detaillierten Analysen der in Tabelle 4-349 *Nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse*

Erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse in Form von allergischen Reaktionen als Manifestationen der Grunderkrankung einer Erdnussallergie können im Rahmen einer

Immuntherapie auftreten. Daher wurden nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse als Nebenwirkungen der Studienmedikation in separater Form unter Ausschluss aller allergischen Reaktionen analysiert.

Tabelle 4-349dargestellten Effektschätzer sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

- Studie gesamt: Tabelle 4-350,
- Initiale Aufdosierung: Tabelle 4-351,
- Dosissteigerung: Tabelle 4-352,
- Erhaltungsphase: Tabelle 4-353

Tabelle 4-350 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen, gesamte Studie		132	43			
	Ja	118 (89,39)	42 (97,67)	-0,0828 (-0,1791-0,0135)	0,2007 (0,0256-1,5731)	0,9152 (0,8493-0,9862)
	Nein	14 (10,61)	1 (2,33)			
	p*	0,12		0,03		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Tabelle 4-351 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen, initiale Aufdosierung		132	43			
	Ja	15 (11,36)	4 (9,3)	0,0206 (-0,0865-0,1277)	1,25 (0,3915-3,9912)	1,2216 (0,4284-3,4834)
	Nein	117 (88,64)	39 (90,7)			
	p*	1,00		0,01		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test						

**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Tabelle 4-352 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen, Dosissteigerung		132	43			
	Ja	114 (96,36)	41 (95,35)	-0,0899 (-0,1993-0,0196)	0,3089 (0,0687-1,3899)	0,9058 (0,824-0,9957)
	Nein	18 (13,64)	2 (4,65)			
	p*	0,17		0,07		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Tabelle 4-353: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen, Erhaltungsphase		132	43			
	Ja	87 (65,91)	31 (72,09)	-0,0618 (-0,2231-0,0994)	0,7484 (0,3509-1,596)	0,9142 (0,7316-1,1424)
	Nein	45 (34,09)	12 (27,91)			
	p*	0,4524		0,122		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Tabelle 4-354: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	19 (100)	4 (100)	1024 (93,4)	379 (99)	360 (95,2)	120 (100)	1403 (94)	503 (99,2)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	72 (6,6)	4 (1)	18 (4,8)	0 (0)	90 (6)	4 (0,8)
TOTAL	19 (100)	4 (100)	1096 (100)	383 (100)	378 (100)	120 (100)	1493 (100)	507 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-354 stellt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC010 dar. In der initialen Aufdosierung wurden 19 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, wobei alle nicht behandlungsbedingt waren. Im Placebo-Arm waren es 4, keines davon behandlungsbedingt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 1096 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren 93,4 % nicht behandlungsbedingt. 383 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 99 % nicht behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 378 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen beobachtet, 95,2 % davon nicht behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 120 nicht behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse in dieser Phase festgestellt.

Tabelle 4-355: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	1 (100)	1 (50)	-	-	1 (100)	1 (50)
Grad 2	-	-	0 (0)	1 (50)	-	-	0 (0)	1 (50)
Grad ≥ 3	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0
≤ 2	-	-	1 (100)	2 (100)	-	-	1 (100)	2 (100)
≥ 3	-	-	0 (0)	0(0)	-	-	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	2 (100)	-	-	1 (100)	2 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-355 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus der Studie ARC010 aufgezeigt. In der AR101-Gruppe konnte in der Dosissteigerungsphase ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion mit dem Schweregrad 1 nachgewiesen werden. In der Placebo-Gruppe traten

2 schwerwiegende nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse auf, jeweils mit dem Schweregrad 1 und 2.

Tabelle 4-356: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	2 (100)	-	-	1 (100)	2 (100)
behandlungsbedingt	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	2 (100)	-	-	1 (100)	2 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-356 ist die Anzahl der behandlungsbedingten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC010 aufgezeigt. Ein nicht behandlungsbedingtes, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion wurde während der Dosissteigerungsphase in der AR101-Gruppe festgestellt. Zwei nicht behandlungsbedingte zeigten sich in dieser Phase im Placebo-Arm.

Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen in der Studie ARC007

Tabelle 4-357: Ausmaß der Exposition (Safety Population, 4-17 Jahre) in der Studie ARC007

Parameter	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101 (N = 337)	Placebo (N = 168)	AR101 (N = 327)	Placebo (N = 166)	AR101 (N = 265)	Placebo (N = 158)	AR101 (N = 337)	Placebo (N = 168)
Dauer der Exposition (Tage) [1]								
n	0,06 (0,005)	0,07 (0,003)	4,96 (1,582)	4,93 (0,933)	0,63 (0,559)	0,65 (0,489)	5,38 (1,992)	5,54 (1,260)
Mittelwert (SD)	0,07	0,07	5,07	4,87	0,43	0,43	5,59	5,56
Median	0,07, 0,07	0,07, 0,07	4,61, 5,69	4,64, 5,26	0,43, 0,53	0,43, 0,59	5,13, 6,45	5,23, 6,02
Q1, Q3	0, 0,1	0, 0,1	0, 9,1	0,1, 7,6	0, 4,1	0,3, 3,0	0, 10,7	0, 8,2
Min, max								
Dauer der Exposition (Kategorien)	2,0 (0,16)	2,0 (0,08)	150,8 (48,08)	149,8 (28,37)	19,1 (16,99)	19,7 (14,85)	163,5 (60,56)	168,5 (38,30)
≤ 28 Tage	2,0	2,0	154,0	148,0	13,0	13,0	170,0	169,0
29-56 Tage	2,0, 2,0	2,0, 2,0	140,0, 173,0	141,0, 160,0	13,0, 16,0	13,0, 18,0	156,0, 196,0	159,0, 183,0
57-84 Tage	1, 2	1, 2	1, 276	3, 230	1, 125	10, 90	1, 324	1, 250
85-112 Tage								
113-140 Tage							24 (7,1%)	5 (3,0%)
141-168 Tage							10 (3,0%)	1 (0,6%)
169-196 Tage							9 (2,7%)	1 (0,6%)
197-224 Tage							6 (1,8%)	1 (0,6%)
225-252 Tage							8 (2,4%)	0
253-280 Tage							94 (27,9%)	75 (44,6%)
281-308 Tage							103 (30,6%)	63 (37,5%)
309-336 Tage							46 (13,6%)	16 (9,5%)
337-364 Tage							28 (8,3%)	6 (3,6%)
> 364 Tage							8 (2,4%)	0
Höchste erreichte Dosis (mg/Tag)								
n	11,7 (1,36)	11,9 (0,89)	256,3 (97,74)	288,8 (53,05)	300,0 (0)	300,0 (0)	249,4 (104,08)	285,6 (60,22)
Mittelwert (SD)	12,0	12,0	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0

Parameter	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101 (N = 337)	Placebo (N = 168)	AR101 (N = 327)	Placebo (N = 166)	AR101 (N = 265)	Placebo (N = 158)	AR101 (N = 337)	Placebo (N = 168)
Median	12,0; 12,0	12,0; 12,0	300,0; 300,0	300,0; 300,0	300,0; 300,0	300,0; 300,0	300,0; 300,0	300,0; 300,0
Q1, Q3	3, 12	1, 12	3, 300	3, 300	300, 300	300, 300	3, 300	1, 300
Min, max								
Höchste erreichte Dosis, Kategorie (mg/Tag))	0	1 (0,6%)	0	0	0	0	0	1 (0,6%)
1	0	0	0	0	0	0	0	0
1,5	4 (1,2%)	0	13 (4,0%)	2 (1,2%)	0	0	4 (1,2%)	0
3	9 (2,7%)	0	10 (3,1%)	2 (1,2%)	0	0	5 (1,5%)	0
6	324 (96,1%)	167 (99,4%)	5 (1,5%)	0	0	0	29 (8,6%)	5 (3,0%)
12	0	0	5 (1,5%)	0	0	0	5 (1,5%)	0
20	0	0	5 (1,5%)	1 (0,6%)	0	0	5 (1,5%)	1 (0,6%)
40	0	0	8 (2,4%)	1 (0,6%)	0	0	8 (2,4%)	1 (0,6%)
80	0	0	2 (0,6%)	0	0	0	2 (0,6%)	0
120	0	0	4 (1,2%)	0	0	0	4 (1,2%)	0
160	0	0	3 (0,9%)	2 (1,2%)	0	0	3 (0,9%)	2 (1,2%)
200	0	0	6 (1,8%)	0	0	0	6 (1,8%)	0
240	0	0	266 (81,3%)	158 (95,2%)	265 (100,0%)	158 (100,0%)	266 (78,9%)	158 (94,0%)
300 (Erhaltung)	3, 12	1, 12	3, 300	3, 300	300, 300	300, 300	3, 300	1, 300
Median (95% KI) Zeit bis zu einer Dosis von 80 mg (Tage) [2]							79,0 (77,0; 81,0)	73,0 (72,0; 74,0)
Median (95% KI) Zeit bis zu einer Dosis von 300 mg (Tage) [2]							159,0 (156,0; 163,0)	151,0 (149,0; 155,0)

[1] Die Dauer der Exposition gegenüber der Studienbehandlung wurde berechnet als Datum der letzten Dosis des Studienprodukts minus Datum der ersten Dosis des Studienprodukts plus 1.

[2] Berechnet mit der Kaplan-Meier-Methode, Patienten, die die angegebene Dosis nicht erreichten, wurden am Tag der letzten Dosis der Studienmedikation zensiert.

Min, Max, Minimum, Maximum; Q1, Q3, erstes Quartil, drittes Quartil.

Quelle: (6)

Die Tabelle 4-357 zeigt das Ausmaß der Exposition bei den Patienten zwischen 4 - 17 Jahren in der Studie ARC007 auf. Die Daten von 337/337 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie von 168/168 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden für die Safety-Population verwendet. Hierbei betrug die mediane Gesamtexposition 170 Tage (Spanne: 1 - 324 Tage) für die Patienten aus dem AR101-Arm und 169 Tage (Spanne: 1 - 250 Tage) für die Patienten aus dem Placebo-Arm. Die mediane Exposition während der Dosissteigerungsphase betrug 154,0 Tage (Spanne: 1 - 276 Tage) für AR101 und 148,0 Tage (Spanne: 3 - 230 Tage) für Placebo. In der Phase, in welcher die Patiententäglich 300 mg einnahmen, war die mediane Exposition zwischen den Behandlungsgruppen mit 13 Tage (Spanne: 1 - 125 Tage) für AR101 und 13 Tage (Spanne: 10 - 90 Tage) für Placebo.

Die mediane Zeit bis zur Einnahme der Tagesdosis von 80 mg betrug 79,0 Tage für die mit AR101 behandelten Patienten und 73,0 Tage für die Patienten aus der Placebo-Gruppe. Die mediane Zeit bis zur Einnahme der Tagesdosis von 300 mg betrug 159,0 Tage für die mit AR101 behandelten Patienten und 151,0 Tage bei den Patienten aus der Placebo-Gruppe.

Tabelle 4-358: Zusammenfassung der unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101 (N = 337)	Placebo (N = 168)	AR101 (N = 327)	Placebo (N = 166)	AR101 (N = 265)	Placebo (N = 158)	AR101 (N = 337)	Placebo (N = 168)
Gesamtexposition (Jahre)	1,82	0,92	135,04	68,08	13,89	8,50	150,81	77,52
Anzahl aller TEAE	453	104	10003	1760	404	118	10860	1982
Probanden mit mind. 1 TEAE	187 (55,5%)	57 (33,9%)	323 (98,8%)	156 (94,0%)	120 (45,3%)	56 (35,4%)	334 (99,1%)	159 (94,6%)
TEAE nach Schweregrad [1]								
Mild (1)	170 (50,4%)	54 (32,1%)	172 (52,6%)	111 (66,9%)	107 (40,4%)	49 (31,0%)	171 (50,7%)	110 (65,5%)
Moderat (2)	17 (5,0%)	3 (1,8%)	139 (42,5%)	43 (25,9%)	13 (4,9%)	7 (4,4%)	151 (44,8%)	47 (28,0%)
Schwer (3)	0	0	11 (3,4%)	1 (0,6%)	0	0	11 (3,3%)	1 (0,6%)
Lebensbedrohlich (4)	0	0	1 (0,3%)	0	0	0	1 (0,3%)	0
Tod (5)	0	0	0	1 (0,6%)	0	0	0	1 (0,6%)
TEAE in Zusammenhang mit der Behandlung [2]								
Nicht Behandlungsbedingt	24 (7,1%)	16 (9,5%)	31 (9,5%)	76 (45,8%)	38 (14,3%)	47 (29,7%)	30 (8,9%)	61 (36,3%)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101 (N = 337)	Placebo (N = 168)	AR101 (N = 327)	Placebo (N = 166)	AR101 (N = 265)	Placebo (N = 158)	AR101 (N = 337)	Placebo (N = 168)
Behandlungsbedingt	163 (48,4%)	41 (24,4%)	292 (89,3%)	80 (48,2%)	82 (30,9%)	9 (5,7%)	304 (90,2%)	98 (58,3%)
TEAE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienprodukts führten	9 (2,7%)	2 (1,2%)	32 (9,8%)	3 (1,8%)	0	0	41 (12,2%)	5 (3,0%)
Probanden mit mind. 1 TESAE	0	0	2 (0,6%)	2 (1,2%)	0	0	2 (0,6%)	2 (1,2%)
TESAE nach Schweregrad [1]								
Mild (1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Moderat (2)	0	0	1 (0,3%)	0	0	0	1 (0,3%)	0
Schwer (3)	0	0	0	1 (0,6%)	0	0	0	1 (0,6%)
Lebensbedrohlich (4)	0	0	1 (0,3%)	0	0	0	1 (0,3%)	0
Tod (5)	0	0	0	1 (0,6%)	0	0	0	1 (0,6%)
Anzahl der TESAE	0	0	2	2	0	0	2	2
TESAE in Zusammenhang mit der Behandlung [2]								
Nicht Behandlungsbedingt	0	0	2 (0,6%)	2 (1,2%)	0	0	2 (0,6%)	2 (1,2%)
Behandlungsbedingt	0	0	0	0	0	0	0	0
Expositionsbereinigte Ereignisraten, Ereignisse (Raten) [3]								
TEAE	453 (248,81)	104 (113,39)	10003 (74,07)	1760 (25,85)	404 (29,09)	118 (13,88)	10860 (72,01)	1982 (25,57)
TEAE in Zusammenhang mit der Behandlung	401 (220,25)	75 (81,77)	7826 (57,95)	673 (9,89)	286 (20,60)	22 (2,59)	8513 (56,45)	770 (9,93)
TEAE mit dem Schweregrad Schwer oder höher	0	0	19 (0,14)	2 (0,03)	0	0	19 (0,13)	2 (0,03)
TESAE	0	0	2 (0,01)	2 (0,03)	0	0	2 (0,01)	2 (0,03)
TESAE in Zusammenhang mit der Behandlung	0	0	0	0	0	0	0	0
TESAE mit dem Schweregrad Schwer oder höher	0	0	1 (0,01)	2 (0,03)	0	0	1 (0,01)	2 (0,03)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101 (N = 337)	Placebo (N = 168)	AR101 (N = 327)	Placebo (N = 166)	AR101 (N = 265)	Placebo (N = 158)	AR101 (N = 337)	Placebo (N = 168)

[1] Probanden mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal gezählt, wobei der höchste Schweregrad verwendet wurde.
[2] Probanden mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal gezählt, wobei die engste Beziehung zum Studienprodukt verwendet wurde.
[3] Expositionsbereinigte Ereignisquoten wurden definiert als die Gesamtzahl der Ereignisse dividiert durch die Gesamtzahl der gefährdeten Probandenjahre während des Zeitraums.
TEAE, unerwünschte Ereignisse; TESAE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.
Quelle: (6)

In der Tabelle 4-358 sind die während der Studie ARC007 aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in den Behandlungsphasen der Studie ARC007 dargestellt. Bei 99,1 % der Patienten aus dem AR101-Arm sowie bei 94,6 % der Patienten im Placebo-Arm trat mindestens ein UE während der gesamten Studiendauer auf. In der Phase der Dosissteigerung zeigten 98,8 % der Patienten aus der AR101-Gruppe und 94 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe mindestens ein UE. Im weiteren späteren Verlauf der Studie verringerten sich diese Werte auf 45,3 % im AR101-Arm und auf 35,4 % im Placebo-Arm.

Die bereinigte Gesamtexpositionsrate (Gesamtanzahl der Ereignisse dividiert durch die Gesamtzahl der Risikojahre der Patienten) betrug 72,01 Ereignisse pro Patientenjahr für die AR101-Gruppe und 25,57 Ereignisse pro Patientenjahr für die Placebo-Gruppe. Diese verringerten sich im Verlauf der Studie von der Dosissteigerung zur Erhaltungsphase in beiden Gruppen: von 74,07 bis 29,09 für die AR101-Gruppe und 29,09 bis 13,88 für die Placebo-Gruppe. Die meisten UE waren mild oder moderat. In beiden Behandlungsgruppen traten während der Studie ein lebensbedrohliches oder tödliches unerwünschtes Ereignis auf, jedoch waren diese Ereignisse nicht auf das Studienprodukt zurückzuführen. Keiner der Probanden wurde aus Sicherheitsgründen vorzeitig entblindet.

Insgesamt traten bei 90,2 % der Patienten aus der AR101-Gruppe und bei 58,3 % Patienten aus der Placebo-Gruppe mindestens ein behandlungsbedingtes (= treatment related) UE auf: Während der initialen Aufdosierung bei 48,4 % der Patienten aus der AR101-Gruppe und bei 24,4 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe, während der Dosissteigerungsphase bei 89,3 % der AR101-Gruppe und bei 48,2 % der Placebo-Gruppe und während der Erhaltungsphase bei 30,9 % der AR101-Gruppe und bei 5,7 % der Placebo-Gruppe.

41 der mit AR101 behandelten Patienten und 5 mit Placebo behandelten Patienten brachen die Studienbehandlung aufgrund eines UE ab, die meisten Patienten befanden sich hierbei in der in der Dosissteigerung. Zwei der mit AR101-behandelten Patienten sowie zwei Patienten aus der Placebo-Gruppe erlitten mindestens ein SUE, keines davon wurde als behandlungsbedingt eingestuft.

Tabelle 4-359: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschtes Ereignis, gesamte Studie		337	168			
	Ja	334 (99,11)	159 (94,64)	0,0447 (0,0165-0,0729)	6,3019 (1,6831-23,5958)	1,0472 (1,0088-1,0871)
	Nein	3 (0,89)	9 (5,36)			
	p*	0,0034		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-359 zeigt den Anteil der Probanden der Studie ARC007, bei welchem mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat. 99,11 % der Patienten aus dem AR101-Arm erlitten in der Studie ARC007 mindestens ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 94,64 %.

Tabelle 4-360: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschtes Ereignis, initiale Aufdosierung		337	168			
	Ja	187 (55,49)	57 (33,93)	0,2156 (0,1231-0,3081)	2,4277 (1,6521-3,5675)	1,6355 (1,2973-2,0619)
	Nein	150 (44,51)	111 (66,07)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-360 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 gezeigt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung aufwies. 55,49% der Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC007 auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten bei 33,93 %.

Tabelle 4-361: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschtes Ereignis, Dosissteigerung		337	168			
	Ja	323 (95,85)	156 (92,86)	0,0299 (-0,011-0,0708)	1,7747 (0,8019-3,9276)	1,0322 (0,9843-1,0824)
	Nein	14 (4,15)	12 (7,14)			
	p*	0,1522		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-361 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerungsphase aufzeigte. Während dieser Phase zeigte sich bei 95,85 % der Patienten aus der AR101-Gruppe mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC007 auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 92,86 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-362 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschtes Ereignis, 300 mg täglich		337	168			
	Ja	120 (35,61)	56 (33,33)	0,0227 (-0,0655-0,111)	1,106 (0,7483-1,6346)	1,0682 (0,8257-1,3821)
	Nein	217 (64,39)	112 (66,67)			
	p*	0,6132		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-362 stellt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 dar, bei welchem mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Erhaltungsphase beobachtet werden konnte. 35,61 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis in

der Erhaltungsphase auf. In der Placebo-Gruppe waren es 33,33 % der Patienten. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT:

Tabelle 4-363: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse und Symptome bei mindestens 5 % der Probanden in beiden Behandlungsgruppen insgesamt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung (ARC007, Safety-Population, 4 - 17 Jahre)

System-organklasse	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Bevorzugte Bezeichnung	AR101 N = 337	Placebo N = 168	AR101 N = 327	Placebo N = 166	AR101 N = 265	Placebo N = 158	AR101 N = 337	Placebo N = 168
Patienten mit mind, einem unerwünschten Ereignis	187 (55,5 %)	57 (33,9 %)	323 (98,8 %)	156 (94,0 %)	120 (45,3 %)	56 (35,4 %)	334 (99,1 %)	159 (94,6 %)
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	124 (36,8 %)	22 (13,1 %)	282 (86,2 %)	89 (53,6 %)	56 (21,1 %)	10 (6,3 %)	296 (87,8 %)	96 (57,1 %)
Bauch-schmerzen	62 (18,4 %)	7 (4,2 %)	158 (48,3 %)	26 (15,7 %)	12 (4,5 %)	2 (1,3 %)	177 (52,5 %)	34 (20,2 %)
Abdominale Beschwerden	31 (9,2 %)	2 (1,2 %)	123 (37,6 %)	25 (15,1 %)	17 (6,4 %)	2 (1,3 %)	137 (40,7 %)	27 (16,1 %)
Erbrechen	7 (2,1 %)	2 (1,2 %)	126 (38,5 %)	25 (15,1 %)	10 (3,8 %)	3 (1,9 %)	130 (38,6 %)	28 (16,7 %)
Übelkeit	29 (8,6 %)	1 (0,6 %)	96 (29,4 %)	19 (11,4 %)	7 (2,6 %)	0	114 (33,8 %)	20 (11,9 %)
Schmerzen im Oberkörper	4 (1,2 %)	4 (2,4 %)	73 (22,3 %)	22 (13,3 %)	2 (0,8 %)	1 (0,6 %)	75 (22,3 %)	24 (14,3 %)
Juckreiz im Mundraum	10 (3,0 %)	1 (0,6 %)	43 (13,1 %)	4 (2,4 %)	7 (2,6 %)	0	50 (14,8 %)	5 (3,0 %)
Parästhesie oral	9 (2,7 %)	5 (3,0 %)	37 (11,3 %)	6 (3,6 %)	5 (1,9 %)	1 (0,6 %)	46 (13,6 %)	9 (5,4 %)
Diarrhöe	1 (0,3 %)	3 (1,8 %)	42 (12,8 %)	17 (10,2 %)	0	0	43 (12,8 %)	19 (11,3 %)
Lippen-pruritus	3 (0,9 %)	0	34 (10,4 %)	1 (0,6 %)	4 (1,5 %)	0	36 (10,7 %)	1 (0,6 %)
Zungen-pruritus	5 (1,5 %)	0	33 (10,1 %)	3 (1,8 %)	1 (0,4 %)	0	34 (10,1 %)	3 (1,8 %)
Dyspepsie	3 (0,9 %)	0	24 (7,3 %)	2 (1,2 %)	2 (0,8 %)	1 (0,6 %)	26 (7,7 %)	3 (1,8 %)
Schwellung der Lippen	1 (0,3 %)	0	19 (5,8 %)	5 (3,0 %)	1 (0,4 %)	0	21 (6,2 %)	5 (3,0 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	66 (19,6 %)	20 (11,9 %)	252 (77,1 %)	102 (61,4 %)	46 (17,4 %)	18 (11,4 %)	265 (78,6 %)	110 (65,5 %)
Reizung des Rachens	38 (11,3 %)	10 (6,0 %)	148 (45,3 %)	23 (13,9 %)	15 (5,7 %)	1 (0,6 %)	155 (46,0 %)	30 (17,9 %)

System-organklasse	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Bevorzugte Bezeichnung	AR101 N = 337	Placebo N = 168	AR101 N = 327	Placebo N = 166	AR101 N = 265	Placebo N = 158	AR101 N = 337	Placebo N = 168
Husten	8 (2,4 %)	1 (0,6 %)	104 (31,8 %)	38 (22,9 %)	8 (3,0 %)	3 (1,9 %)	110 (32,6 %)	38 (22,6 %)
Nasen-verstopfung	9 (2,7 %)	2 (1,2 %)	75 (22,9 %)	30 (18,1 %)	5 (1,9 %)	2 (1,3 %)	80 (23,7 %)	31 (18,5 %)
Niesen	8 (2,4 %)	5 (3,0 %)	64 (19,6 %)	16 (9,6 %)	4 (1,5 %)	2 (1,3 %)	67 (19,9 %)	21 (12,5 %)
Rhinorrhoe	3 (0,9 %)	3 (1,8 %)	63 (19,3 %)	25 (15,1 %)	7 (2,6 %)	5 (3,2 %)	65 (19,3 %)	29 (17,3 %)
Oropharyn-geale Schmerzen	1 (0,3 %)	1 (0,6 %)	47 (14,4 %)	30 (18,1 %)	5 (1,9 %)	2 (1,3 %)	49 (14,5 %)	31 (18,5 %)
Keuchen	2 (0,6 %)	0	38 (11,6 %)	11 (6,6 %)	3 (1,1 %)	0	42 (12,5 %)	11 (6,5 %)
Engegefühl im Hals	4 (1,2 %)	0	28 (8,6 %)	2 (1,2 %)	5 (1,9 %)	0	34 (10,1 %)	2 (1,2 %)
Dyspnoe	0	0	21 (6,4 %)	2 (1,2 %)	4 (1,5 %)	0	25 (7,4 %)	2 (1,2 %)
Asthma	0	0	18 (5,5 %)	11 (6,6 %)	1 (0,4 %)	3 (1,9 %)	19 (5,6 %)	13 (7,7 %)
Rhinitis allergisch	0	0	10 (3,1 %)	9 (5,4 %)	4 (1,5 %)	2 (1,3 %)	14 (4,2 %)	9 (5,4 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes	52 (15,4 %)	17 (10,1 %)	182 (55,7 %)	74 (44,6 %)	29 (10,9 %)	15 (9,5 %)	199 (59,1 %)	81 (48,2 %)
Pruritus	31 (9,2 %)	8 (4,8 %)	108 (33,0 %)	34 (20,5 %)	10 (3,8 %)	3 (1,9 %)	125 (37,1 %)	41 (24,4 %)
Urtikaria	12 (3,6 %)	7 (4,2 %)	82 (25,1 %)	31 (18,7 %)	15 (5,7 %)	6 (3,8 %)	89 (26,4 %)	36 (21,4 %)
Ausschlag	2 (0,6 %)	4 (2,4 %)	37 (11,3 %)	26 (15,7 %)	1 (0,4 %)	3 (1,9 %)	40 (11,9 %)	27 (16,1 %)
Erythema	7 (2,1 %)	0	18 (5,5 %)	10 (6,0 %)	1 (0,4 %)	1 (0,6 %)	23 (6,8 %)	10 (6,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (1,8 %)	2 (1,2 %)	190 (58,1 %)	115 (69,3 %)	21 (7,9 %)	15 (9,5 %)	196 (58,2 %)	117 (69,6 %)
Infektion der oberen Atemwege	3 (0,9 %)	0	72 (22,0 %)	48 (28,9 %)	7 (2,6 %)	5 (3,2 %)	75 (22,3 %)	50 (29,8 %)
Naso-pharyngitis	0	0	35 (10,7 %)	22 (13,3 %)	3 (1,1 %)	3 (1,9 %)	37 (11,0 %)	23 (13,7 %)
Grippe	0	0	26 (8,0 %)	8 (4,8 %)	3 (1,1 %)	1 (0,6 %)	29 (8,6 %)	9 (5,4 %)
Virusinfektion	1 (0,3 %)	0	20 (6,1 %)	12 (7,2 %)	2 (0,8 %)	0	22 (6,5 %)	12 (7,1 %)
Pharyngitis Streptokokken	0	0	20 (6,1 %)	10 (6,0 %)	0	1 (0,6 %)	20 (5,9 %)	10 (6,0 %)
Virale Gastroenteritis	1 (0,3 %)	0	14 (4,3 %)	12 (7,2 %)	2 (0,8 %)	2 (1,3 %)	16 (4,7 %)	14 (8,3 %)

System-organklasse	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Bevorzugte Bezeichnung	AR101 N = 337	Placebo N = 168	AR101 N = 327	Placebo N = 166	AR101 N = 265	Placebo N = 158	AR101 N = 337	Placebo N = 168
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden des Verabreichungs-orts	4 (1,2 %)	2 (1,2 %)	103 (31,5 %)	37 (22,3 %)	8 (3,0 %)	7 (4,4 %)	109 (32,3 %)	44 (26,2 %)
Pyrexie	0	1 (0,6 %)	62 (19,0 %)	25 (15,1 %)	2 (0,8 %)	5 (3,2 %)	63 (18,7 %)	29 (17,3 %)
Beschwerden in der Brust	2 (0,6 %)	0	18 (5,5 %)	1 (0,6 %)	1 (0,4 %)	0	20 (5,9 %)	1 (0,6 %)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (2,4 %)	5 (3,0 %)	99 (30,3 %)	42 (25,3 %)	8 (3,0 %)	7 (4,4 %)	105 (31,2 %)	47 (28,0 %)
Kopf-schmerzen	7 (2,1 %)	5 (3,0 %)	86 (26,3 %)	39 (23,5 %)	8 (3,0 %)	7 (4,4 %)	91 (27,0 %)	44 (26,2 %)
Augen-erkrankungen	2 (0,6 %)	2 (1,2 %)	43 (13,1 %)	21 (12,7 %)	5 (1,9 %)	3 (1,9 %)	47 (13,9 %)	25 (14,9 %)
Juckreiz am Auge	1 (0,3 %)	0	22 (6,7 %)	10 (6,0 %)	4 (1,5 %)	2 (1,3 %)	25 (7,4 %)	12 (7,1 %)
Erkrankungen des Immunsystems	5 (1,5 %)	1 (0,6 %)	39 (11,9 %)	10 (6,0 %)	5 (1,9 %)	0	45 (13,4 %)	11 (6,5 %)
Anaphy-laktische Reaktion	4 (1,2 %)	1 (0,6 %)	32 (9,8 %)	8 (4,8 %)	3 (1,1 %)	0	36 (10,7 %)	9 (5,4 %)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (0,6 %)	1 (0,6 %)	31 (9,5 %)	11 (6,6 %)	4 (1,5 %)	0	34 (10,1 %)	12 (7,1 %)
Ohr-Juckreiz	2 (0,6 %)	1 (0,6 %)	18 (5,5 %)	2 (1,2 %)	3 (1,1 %)	0	20 (5,9 %)	3 (1,8 %)
Gefäß-erkrankungen	11 (3,3 %)	1 (0,6 %)	19 (5,8 %)	10 (6,0 %)	0	0	27 (8,0 %)	11 (6,5 %)
Hautrötung	11 (3,3 %)	1 (0,6 %)	17 (5,2 %)	10 (6,0 %)	0	0	26 (7,7 %)	11 (6,5 %)

Auf jeder Ebene (jedes Ereignis, Systemorganklasse und bevorzugter Begriff) wurden die Probanden mit mehr als einem unerwünschten Ereignis nur einmal innerhalb jeder Studienperiode gezählt.
Der bevorzugte Begriff der anaphylaktischen Reaktion umfasst systemische allergische Reaktionen jeglicher Schwere sowie die Anaphylaxie (schwer).
Quelle: (6)

In der Studie ARC007 traten einige unerwünschte Ereignisse mit höherer Inzidenz in der AR101-Gruppe (N = 337) im Vergleich zur Placebogruppe (N = 168) auf (siehe Tabelle 4-363). Im gesamten Studienverlauf betraf dies folgende Systemorganklassen:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: 87,8 % AR101 und 57,1 % Placebo
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: 78,6 % AR101 und 65,5 % Placebo

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: 59,1 % AR101 und 48,2 % Placebo
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden des Verabreichungsorts: 32,3 % AR101 und 26,2 % Placebo
- Erkrankungen des Immunsystems: 13,4 % AR101 und 6,5 % Placebo

Demgegenüber stehen häufige unerwünschte Ereignisse in einigen Systemorganklassen mit ähnlicher Inzidenz zwischen den Behandlungsgruppen. Diese Systemorganklassen waren Erkrankungen des Nervensystems (31,2 % AR101, 28,0 % Placebo), Augenerkrankungen (13,9 % AR101, 14,9 % Placebo) und Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (10,1 % AR101, 7,1 % Placebo). In der Systemorganklasse Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten unerwünschte Ereignisse in der Placebogruppe häufiger als in der AR101-Gruppe (58,2 % AR101, 69,6 % Placebo).

Weiterhin konnten in keiner Systemorganklasse bei mindestens 5 % der Patienten schwere unerwünschte Ereignisse (Schweregradgrad ≥ 3) sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse festgestellt werden.

Studienabbrüche

Tabelle 4-364 Anzahl der Probanden, die die Studie ARC007 insgesamt abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Studienabbrüche, gesamte Studie		337	168			
	Ja	41 (12,17)	5 (2,98)	0,0919 (0,0386-0,1452)	4,5155 (1,75-11,6515)	4,0878 (1,6458-10,1534)
	Nein	296 (87,83)	163 (97,02)			
	p*	0,0007		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-364 zeigt den Anteil der Probanden der Studie ARC007, welcher die Studie insgesamt abbrach. In der ITT-Population konnten die Daten von 337/337 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 168/168 Patienten aus der Placebo-Gruppe verwendet werden. 12,17 % der Patienten aus dem AR101-Arm brachen die Studie insgesamt ab. In der Placebo-Gruppe brachen 2,98 % der Patienten die Studie vorzeitig ab.

Tabelle 4-365 Anzahl der Probanden, die die Studie ARC007 in der initialen Aufdosierung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Studienabbrüche, initiale Aufdosierung		337	168			
	Ja	9 (2,67)	2 (1,19)	0,0148 (-0,0122-0,0418)	2,2774 (0,4865-10,6606)	2,2433 (0,4902-10,2667)
	Nein	328 (97,33)	166 (98,81)			
	p*	0,3513		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-365 wird der Anteil der Probanden der Studie ARC007 dargestellt, welcher die Studie in der initialen Aufdosierung abbrach. Die Daten von 337/37337 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie von 168/168 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden in der ITT-Population verwendet. 9 Patienten aus dem AR101-Arm (2,67 %) sowie 2 Patienten aus dem Placebo-Arm (1,19 %) brachen die Studie während der initialen Aufdosierung ab, wobei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vorlag.

Tabelle 4-366 Anzahl der Probanden, die die Studie ARC007 in der Dosissteigerungsphase abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Studienabbrüche, Dosissteigerung		337	168			
	Ja	32 (9,5)	3 (1,79)	0,0771 (0,0301-0,1241)	5,7705 (1,7406-19,13)	5,3175 (1,6522-17,1137)
	Nein	305 (90,5)	165 (98,21)			
	p*	0,0013		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-366 zeigt den Anteil der Probanden der Studie ARC007 auf, welcher die Studie während der Dosissteigerung abbrach. In der ITT-Population konnten die Daten von 337/337 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 168/168 Patienten aus der Placebo-Gruppe verwendet werden. In dieser Phase brachen 32 Patienten aus dem AR101-Arm (9,5 %) sowie 3 Patienten aus dem Placebo-Arm (1,79 %) die Studie vorzeitig ab.

Tabelle 4-367: Unerwünschte Ereignisse, welche zu Studienabbrüchen führen bei den Patienten aus der Studie ARC007 in beiden Behandlungsgruppen insgesamt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung

Systemorganklasse	Bevorzugte Bezeichnung	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
		AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Erkrankungen der Augen	Vermehrter Tränenfluss	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	-	-	1 (1)	0 (0)
Gastrointestinale Störungen	Abdominales Unbehagen	1 (6,3)	0 (0)	4 (4,8)	0 (0)	-	-	5 (5,1)	0 (0)
	Abdominaler Schmerz	5 (31,3)	1 (20)	13 (15,7)	0 (0)	-	-	18 (18,2)	1 (11,1)
	Oberer abdominaler Schmerz	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	-	-	1 (1)	0 (0)
	Diarrhöe	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	-	-	0 (0)	1 (11,1)
	Eosinophile Ösophagitis	0 (0)	0 (0)	2 (2,4)	0 (0)	-	-	2 (2)	0 (0)
	Blähungen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	-	-	0 (0)	1 (11,1)
	Gastroösophageale Refluxkrankheit	0 (0)	0 (0)	2 (2,4)	0 (0)	-	-	2 (2)	0 (0)
	Juckreiz der Lippen	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	1 (1)	0 (0)
	Schwellung der Lippen	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	1 (1)	0 (0)
	Übelkeit	2 (12,5)	0 (0)	5 (6)	0 (0)	-	-	7 (7,1)	0 (0)
	Parästhesie oral	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	-	-	1 (1)	0 (0)
	Aufstoßen	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	-	-	1 (1)	0 (0)
	Speichel-Hypersekretion	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	-	-	1 (1)	0 (0)
	Erbrechen	1 (6,3)	0 (0)	14 (16,9)	0 (0)	-	-	15 (15,2)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Zustände am Verabreichungsort	Schmerzen in der Brust	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	-	-	1 (1)	0 (0)
	Unwohlsein	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	-	-	1 (1)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und verfahrensbedingte Komplikationen	Schädel-Hirn-Verletzung	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	-	-	0 (0)	1 (11,1)
Neoplasmen gutartig, bösartig und unspezifisch	Akute lymphozytäre Leukämie	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	-	-	1 (1)	0 (0)
Störungen des Nervensystems	Tremor	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	-	-	1 (1)	0 (0)

Psychiatrische Störungen	Affektive Störung	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	-	-	1 (1)	0 (0)
	Agitation	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	-	-	1 (1)	0 (0)
	Ängstlichkeit	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	1 (25)	-	-	1 (1)	1 (11,1)
	Weinerlichkeit	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	-	-	1 (1)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	Husten	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	1 (1)	0 (0)
	Dysphonie	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	-	-	1 (1)	0 (0)
	Dyspnoe	1 (6,3)	0 (0)	2 (2,4)	0 (0)	-	-	3 (3)	0 (0)
	Juckreiz der Nase	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	-	-	1 (1)	0 (0)
	Oropharyngeale Schmerzen	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	-	-	1 (1)	0 (0)
	Rhinorrhöe	0 (0)	1 (20)	1 (1,2)	0 (0)	-	-	1 (1)	1 (11,1)
	Reizung des Rachens	1 (6,3)	1 (20)	5 (6)	0 (0)	-	-	6 (6,1)	1 (11,1)
	Engegefühl im Hals	0 (0)	0 (0)	2 (2,4)	0 (0)	-	-	2 (2)	0 (0)
	Keuchen	1 (6,3)	0 (0)	3 (3,6)	0 (0)	-	-	4 (4)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Juckreiz	0 (0)	1 (20)	3 (3,6)	0 (0)	-	-	3 (3)	1 (11,1)
	Ausschlag	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	-	-	1 (1)	0 (0)
	Angeschwollenes Gesicht	0 (0)	0 (0)	2 (2,4)	0 (0)	-	-	2 (2)	0 (0)
	Urtikaria	1 (6,3)	1 (20)	5 (6)	0 (0)	-	-	6 (6,1)	1 (11,1)
Gefäßstörungen	Rötung	0 (0)	0 (0)	3 (3,6)	0 (0)	-	-	3 (3)	0 (0)
TOTAL		16 (100)	5 (100)	83 (100)	4 (100)	-	-	99 (100)	9 (100)
Quelle: (149)									

In der Tabelle 4-367 werden die unerwünschten Ereignisse, welche zu Studienabbrüchen bei den Patienten aus der Studie ARC010 geführt haben, in beiden Behandlungsgruppen differenziert nach Systemorganklasse und bevorzugte Bezeichnung dargestellt. In der initialen Aufdosierung mussten ein Patient aus der AR101-Gruppe aufgrund einer anaphylaktischen Reaktion die Studie abbrechen. 3 Abbrüche konnten keiner Systemorganklasse zugeordnet werden. Während der Dosissteigerung brachen 35 Patienten in der AR101-Gruppe die Studie ab, die häufigste Ursache waren abdominaler Schmerz (14,3 %), abdominales Unbehagen, oberer abdominaler Schmerz und eine anaphylaktische Reaktion (8,6 %). Im Placebo-Arm führte eine Nasenverstopfung zum Studienabbruch. Vier Patienten aus der AR101-Gruppe mussten in der Erhaltungsphase die Studie abbrechen.

Tabelle 4-368: Anzahl der unerwünschten Ereignisse in der Studie ARC007, welche zum Studienabbruch geführt haben

Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu Studienabbruch geführt haben (pro Patient)	Studienarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
1	18 (43,9)	2 (40)
2	9 (21,95)	2 (40)
3	5 (12,2)	1 (20)
4	4 (9,76)	0 (0)
5	2 (4,88)	0 (0)
6	2 (4,88)	0 (0)
10	1 (2,44)	0 (0)
Quelle: (149)		

In der Tabelle 4-368 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse in der Studie ARC007 aufgezeigt, welche zu einem Studienabbruch geführt haben. Von den 337 Patienten aus dem AR101-Arm brachen insgesamt 41 Patienten die Studie vorzeitig ab. Bei einigen Probanden wurden mehrere TEAEs als zum Studienabbruch führend erfasst (s. Tabelle 4-368). Im Placebo-Arm brachen von 168 Patienten 5 die Studie ab, auch hier konnten bei einigen Patienten mehrere unerwünschte Ereignisse beobachtet werden, welche zum Studienabbruch führten (s. Tabelle 4-368).

Nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse

Erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse in Form von allergischen Reaktionen als Manifestationen der Grunderkrankung einer Erdnussallergie können im Rahmen einer Immuntherapie auftreten. Daher wurden nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse als Nebenwirkungen der Studienmedikation in separater Form unter Ausschluss aller allergischen Reaktionen analysiert.

Tabelle 4-369: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	29 (85,3)	17 (94,4)	1575 (87)	774 (92)	90 (90)	75 (93,8)	1694 (87,1)	866 (92,2)
Grad 2	5 (14,7)	1 (5,6)	232 (12,8)	65 (7,7)	10 (10)	5 (6,3)	247 (12,7)	71 (7,6)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	1 (0,1)
Grad 4	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)
Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)
≤ 2	34 (100)	18 (100)	1807 (99,8)	839 (99,8)	100 (100)	80 (100)	1941 (99,8)	937 (99,8)

≥ 3	0 (0)	0 (0)	3 (0,2)	2 (0,2)	0 (0)	0 (0)	3 (0,2)	2 (0,2)
TOTAL	34 (100)	18 (100)	1810 (100)	841 (100)	100 (100)	80 (100)	1944 (100)	939 (100)
Anteil Probanden mit mind. einem Ereignis	31 (9,2)	14 (8,33)	276 (81,9)	146 (86,9)	57 (16,91)	44 (26,19)	282 (83,68)	148 (88,1)
RR (95 % KI)	1,1039 (0,6038-2,0181)		0,9424 (0,8724-1,0181)		0,6458 (0,4564-0,9137)		0,9499 (0,8831-1,0217)	

RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall.
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-369 wird die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC007 aufgezeigt. In der initialen Aufdosierung lag der Anteil der Probanden mit mind. einem Ereignis ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe bei 9,2 %, in der Placebo-Gruppe waren es 8,33 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt hierbei vor Während der Dosissteigerungsphase war der Anteil der Probanden mit mind. einem Ereignis ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe bei 81,9 %. In der Placebo-Gruppe lag dieser bei 86,9 %. Hierbei lag ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Der Anteil der Probanden mit mind. einem Ereignis sank in der Erhaltungsphase im AR101-Arm auf 16,91 %, in der Placebo-Gruppe auf 26,19 %.

In der gesamten Studie traten bei den Patienten aus der AR101-Gruppe zwei und bei den Patienten aus der Placebo-Gruppe ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion mit dem Schweregrad 3 auf.

Die detaillierten Analysen der in Tabelle 4-369 dargestellten Effektschätzer sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

- Studie gesamt: Tabelle 4-370,
- Initiale Aufdosierung: Tabelle 4-371,
- Dosissteigerung: Tabelle 4-372,
- Erhaltungsphase: Tabelle 4-373

Tabelle 4-370 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen, gesamte Studie		337	168			
	Ja	282 (83,68)	148 (88,1)	-0,0442 (-0,11-0,0217)	0,6929 (0,4001-1,1998)	0,9499 (0,8831-1,0217)
	Nein	55 (16,32)	20 (11,9)			
	p*	0,1886		0,0002		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Tabelle 4-371 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen, initiale Aufdosierung		337	168			
	Ja	31 (9,2)	14 (8,33)	0,0087 (-0,0441-0,0614)	1,1144 (0,5759-2,1564)	1,1039 (0,6038-2,0181)
	Nein	306 (90,8)	154 (91,67)			
	p*	0,7477		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Tabelle 4-372 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen, Dosissteigerung		337	168			
	Ja	276 (81,9)	146 (86,9)	-0,0501 (-0,1187-0,0185)	0,6818 (0,4025-1,1549)	0,9424 (0,8724-1,0181)
	Nein	61 (18,1)	22 (13,1)			
	p*	0,1527		0,0008		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
*Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Tabelle 4-373: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen, 300 mg täglich		337	168			
	Ja	57 (16,91)	44 (26,19)	-0,0928 (-0,1668- -0,0187)	0,5737 (0,3671- 0,8966)	0,6458 (0,4564- 0,9137)
	Nein	280 (83,09)	124 (73,81)			
	p*	0,0141		0,0796		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Tabelle 4-374: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	34 (100)	18 (100)	1790 (98,9)	836 (99,4)	99 (99)	80 (100)	1923 (98,9)	934 (99,5)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	20 (1,1)	5 (0,6)	1 (1)	0 (0)	21 (1,1)	5 (0,5)
TOTAL	34 (100)	18 (100)	1810 (100)	841 (100)	100 (100)	80 (100)	1944 (100)	939 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-374 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC007 aufgezeigt. In der initialen Aufdosierung wurden 34 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, wobei alle nicht behandlungsbedingt waren. Im Placebo-Arm waren es 18, ebenfalls alle nicht behandlungsbedingt. Während der Dosissteigerung zeigten sich

1810 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren 98,9 % nicht behandlungsbedingt. 841 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 99,4 % nicht behandlungsbedingt. Im Verlauf der 300 mg täglich wurden 100 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen beobachtet, 99 % davon nicht behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 80 nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse in dieser Phase festgestellt, alle waren hierbei nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-375: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad

Schweregrad	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	-	-	-	-	-
Grad 2	-	-	1 (50)	0 (0)	-	-	1 (50)	0 (0)
Grad 3	-	-	0 (0)	1 (50)	-	-	0 (0)	1 (50)
Grad 4	-	-	1 (50)	0 (0)	-	-	1 (50)	0 (0)
Grad 5	-	-	0 (0)	1 (50)	-	-	0 (0)	1 (50)
≤ 2	-	-	1 (50)	0 (0)	-	-	1 (50)	0 (0)
≥ 3	-	-	1 (50)	2 (100)	-	-	1 (50)	2 (100)
TOTAL	-	-	2 (100)	2 (100)	-	-	2 (100)	2 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-375 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC007 dargestellt. In der AR101-Gruppe konnten in der Dosissteigerungsphase 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion nachgewiesen werden, eines davon mit dem Schweregrad 4. Dieses stellte sich als nicht behandlungsbedingt heraus (s. Tabelle 4-376). Im Placebo-Arm lagen in dieser Phase ebenfalls 2 derartige Ereignisse vor, eines vom Schweregrad 3 und eines mit dem Schweregrad 5. Beide Ereignisse waren nicht behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-376).

Tabelle 4-376: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC007

Kausalität	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	2 (100)	2 (100)	-	-	2 (100)	2 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	2 (100)	2 (100)	-	-	2 (100)	2 (100)
Quelle: (149)								

Zusammenfassung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unterwünschte Ereignisse, die zu Studienabbruch führen

Die Erfassung von Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit ist integrer Bestandteil aller Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V. Bei einer Allergen-Immuntherapie ergibt sich hier ein besonderer Umstand: Im Rahmen der Behandlung wird dem Patienten das relevante Allergen verabreicht, gegen welches er allergisch ist. Bei einer Immuntherapie besteht daher ein natürliches Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen als Nebenwirkung der Behandlung, welche in Frequenz und Intensität im Laufe der Behandlung abnehmen. Dennoch wird diese Art der Therapie standardmäßig praktiziert, da der Nutzen im Sinne des Zugewinns an Kontrolle und Schutz, das erhöhte Risiko einer behandlungsbedingten allergischen Reaktion bei qualitätsgesicherter Anwendung überwiegt (48, 68, 162).

Auch in den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien traten insbesondere zu Beginn der Behandlung vermehrt unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe auf (s. Tabelle 4-377). Diese waren in den meisten Fällen mild oder moderat. Darüber hinaus konnten seltene schwere Reaktionen nach der Verabreichung von AR101 mit Adrenalin erfolgreich behandelt werden. Darüber hinaus nahmen diese unerwünschten Ereignisse im Laufe der Therapie in Frequenz und Intensität ab. Dieser Effekt begründet sich zum einen in der zunehmenden Desensibilisierung durch AR101 im Verlauf der Therapie. Zum anderen sieht das Behandlungsschema insbesondere zu Beginn der Erkrankung hohe prozentuale Dosissteigerungen vor: In den ersten 6 Behandlungswochen der Dosissteigerungsphase erhöht sich die täglich einzunehmende Dosis planmäßig alle 2 Wochen um bis zu 100 % (z. B. von 40 mg auf 80 mg AR101 in Dosisstufe 6, s. Abbildung 4-6). In der späteren Phase der Dosissteigerung sind diese Steigerungen deutlich geringer (38).

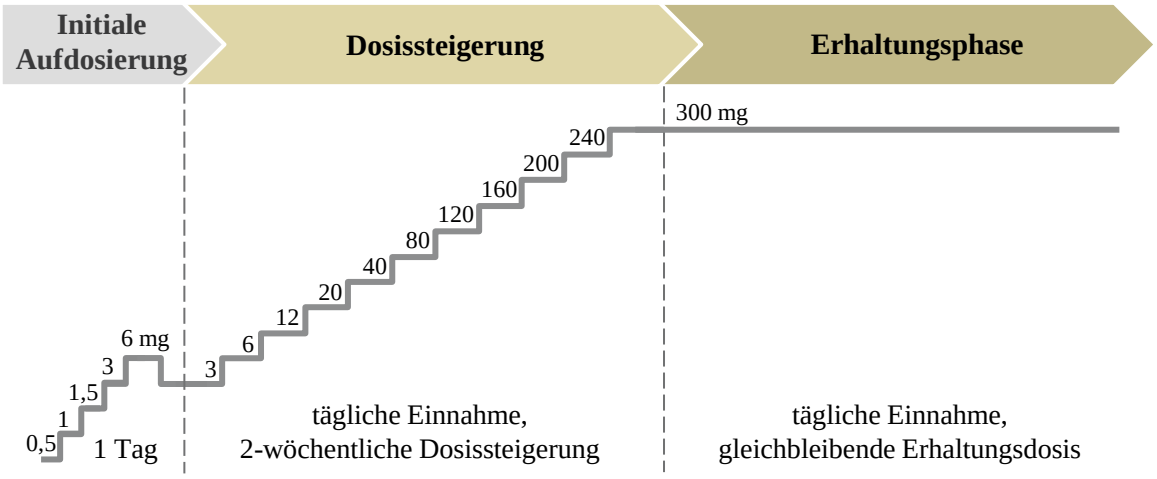


Abbildung 4-6: Behandlungsschema einer Allergen-Immuntherapie mit Palforzia® (38).

Aufgrund der genannten Unterschiede des zeitlichen Auftretens von behandlungsbedingten allergischen Nebenwirkungen innerhalb der Therapie und der zwingenden Notwendigkeit des besonderen Fokus auf die Bewertung von Langzeitergebnissen, wurde in der Gesamtschau der

Ergebnisse zwischen der gesamten Studiendauer und der Erhaltungsphase als letzte Therapiephase differenziert. In der Studie ARC003 hatten 98,7 % der Probanden der AR101-Gruppe mindestens ein unerwünschtes Ereignis, in der Placebo-Gruppe waren es 95,2 % (RR: 1,0367, KI: 0,9947-1,0806). Bei alleiniger Betrachtung der Erhaltungsphase als letzten Studienabschnitt lag der Anteil in der AR101-Gruppe niedriger bei 72,6 % als in der Placebo-Gruppe bei 75,8 % (RR: 0,9574, KI: 0,8514-1,0767). Diese Ergebnisse konnten in den anderen vergleichenden Studien bestätigt werden.

Der Großteil der oben dargestellten unerwünschten Ereignisse wurde als mild oder moderat eingestuft. Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in den jeweiligen Studien nur selten auf und waren gut behandelbar. In den drei kontrollierten Studien ARC003, ARC010 und ARC007 lag der Anteil Probanden mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE ≥ 3) bei 4,3 %, 0,8 % und 3,6 %. Im Vergleich zum Placebo-Arm lag ein erhöhtes relatives Risiko vor (ARC003 RR 5,3333, KI 0,7146-39,8058; ARC010 RR 0,9925, KI 0,0412-23,9248; ARC007 RR 2,9911, KI 0,6772-13,2120). Auch hier wird die zunehmende Anhebung des Desensibilisierungsniveaus der Patienten ersichtlich: Es zeigt sich bei Betrachtung der späteren Phase der Therapie in der Erhaltungsphase eine Reduktion der unerwünschten Ereignisse für die mit AR101 behandelten Probanden im Vergleich zur Betrachtung der gesamten Studiendauer. Der Anteil Probanden mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE ≥ 3) lag in der Erhaltungsphase in den Studien ARC003 und ARC010 bei 2,15 % bzw. 0 % (ARC003 RR 5,6971, KI 0,3312-97,9998). In der Studie ARC007 wurde lediglich die Dosissteigerungsphase untersucht.

In allen zur Nutzenbewertung von AR101 vorgelegten Studien lag der Anteil an Probanden, die die Therapie aufgrund eines UE abbrachen, in der AR101-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe. In der AR101 Gruppe lag der Anteil in allen Studien bei etwa 9 - 10 %, in der Placebo-Gruppe bei 0,5 - 2 %. In keiner Studie traten in der AR101-Gruppe lebensbedrohliche oder tödliche unerwünschte Ereignisse auf (Schweregrad 4 oder 5).

Bei Betrachtung der unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugter Bezeichnung (preferred term) zeigte sich, dass der Anteil Probanden mit unerwünschten Ereignissen für die typischerweise bei allergischen Reaktionen betroffenen SOC in allen Studien in der AR101-Gruppe höher lag. Dies betraf insbesondere die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie die Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes. Im Rahmen der Behandlung mit AR101 werden dem Patienten die relevanten Allergen verabreicht, gegen welche er allergisch ist. Hier besteht daher ein natürliches Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen als Nebenwirkung der Behandlung. Eine detaillierte Analyse zu den durch AR101 verursachten allergischen und anaphylaktischen Reaktionen findet sich im folgenden Abschnitt 4.3.1.3.1.11 zu den Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse.

Zusätzlich zu den Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen werden die Ereignisse um erkrankungsbezogene, d. h. allergische unerwünschte Ereignisse, bereinigt dargestellt. Damit wird den Vorgaben des G-BA gefolgt, der im Beratungsgespräch 2020 die Notwendigkeit und

für diese Behandlung besondere Bedeutung der Darstellung unerwünschter Ereignisse, bei denen erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse nicht miteinbezogen sind, herausstellte (2). Unter Berücksichtigung lediglich der nicht erkrankungsbezogenen unerwünschten Ereignisse ergab sich für die Behandlung mit AR101 im Vergleich zur Kontrollgruppe kein unterschiedlicher Behandlungseffekt (s. Tabelle 4-377).

Tabelle 4-377: Zusammenfassung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Studien)

	Studie gesamt				*Erhaltungsphase (Maintenance only)*			
Patienten mit mindestens einem Ereignis	**AR101 n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**	**AR101 n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
TEAE								
ARC003	367 (98,7)	118 (95,2)	1,0367 (0,9947-1,0806)	0,0327	270 (72,6)	94 (75,8)	0,9574 (0,8514-1,0767)	0,4815
ARC004 - Kohorte 1 (28 Wochen) - Kohorte 3A (56 Wochen)	90 (82,55) 27 (87,1)	-	-	-	-	-	-	-
ARC010	130 (98,48)	42 (97,67)	1,0083 (0,9584-1,0608)	0,57	95 (71,97)	32 (74,42)	0,9671 (0,7878-1,1872)	0,7546
ARC007	334 (99,11)	159 (94,64)	1,0472 (1,0088-1,0871)	0,0034	-	-	-	-
TEAE exkl. allergische Symptome								
ARC003	338 (90,86)	115 (92,74)	0,9797 (0,9237-1,0391)	0,519	238 (63,98)	91 (73,39)	0,8718 (0,7651-0,9934)	0,0549
ARC004 - Kohorte 1 (28 Wochen) - Kohorte 3A (56 Wochen)	81 (74,3) 24 (77,4)	-	-	-		-	-	-
ARC010	118 (89,39)	42 (97,67)	0,9152 (0,8493-0,9862)	0,12	87 (65,91)	31 (72,09)	0,9142 (0,7316-1,1424)	0,4524
ARC007	282 (83,63)	148 (88,1)	0,9499 (0,8331-0,9137)	0,1886	-	-	-	-
Schwere TEAE (CTCAE ≥ 3)								
ARC003	16 (4,30)	1(0,81)	5,3333 (0,7146-39,8058)	0,0849	8 (2,15))	0(0,0)	5,6971 (0,3312-97,9998)	0,2103
ARC004 - Kohorte 1 (28 Wochen) - Kohorte 3A (56 Wochen)	3 (9,68) 0 (0)	-	-	-		-	-	-
ARC010	1 (0,8)	0 (0,0)	0,9925 (0,0412-23,9248)	1,000	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
ARC007	12 (3,6)	2 (1,2)	2,9911 (0,6772-13,2120)	0,1574	-	-	-	-

	Studie gesamt				*Erhaltungsphase (Maintenance only)*			
Patienten mit mindestens einem Ereignis	**AR101 n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**	**AR101 n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
Schwere TEAE exkl. allergische Symptome* (CTCAE ≥ 3)								
ARC003	8 (2,15)	1 (0,8%)	2,6667 (0,3369-21,1096)	0,4617	4(1,08)	0(0,0)	3,01 (0,1635-55,6301)	0,5764
ARC004 - Kohorte 1 (28 Wochen) - Kohorte 3A (56 Wochen)	 1 (0,9) 0 (0)	 -	 -	 -		 -	 -	 -
ARC010	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
ARC007	3 (0,89)	2 (1,19)	0,7478 (0,1262-4,4324)	1,000	-	-	-	-
Schwerwiegende TESAE								
ARC003	8 (2,15)	1 (0,8)	2,6667 (0,3369-21,1096)	0,4617	4(1,08)	1(0,81)	1,3333 (0,1504-11,817)	1,000
ARC004 - Kohorte 1 (28 Wochen) - Kohorte 3A (56 Wochen)	 1 (3,23) 0 (0)	 -	 -	 -		 -	 -	 -
ARC010	1 (0,8)	2 (4,7)	0,1629 (0,0151-1,17523)	0,1498	0 (0,0%)	0 (0,0)	-	-
ARC007	2 (0,59)	2 (1,19)	0,4985 (0,0708-3,5081)	0,6034	-	-	-	-
Schwerwiegende TESAE exkl. allergische Symptome*								
ARC003	4 (1,08)	1 (0,8)	1,3370 (0,1480-12,0756)	1,000	3 (0,81)	1 (0,81)	1 (0,105-9,526)	1,000
ARC004 - Kohorte 1 (28 Wochen) - Kohorte 3A (56 Wochen)	 1 (0,9) 0 (0)	 -	 -	 -		 -	 -	 -
ARC010	1 (0,8)	2 (4,7)	0,1629 (0,0151-1,17523)	0,1498	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
ARC007	2 (0,59)	2 (1,19)	0,4985 (0,0708-3,5081)	0,6034	-	-	-	-

Patienten mit mindestens einem Ereignis	*Studie gesamt* AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95 % KI]	p-Wert	*Erhaltungsphase (Maintenance only)* AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95 % KI]	p-Wert
Therapieabbruch aufgrund TEAE								
ARC003	43 (11,56)	2(1,61)	7,1667 (1,7618-29,1532)	0,0008	4 (1,08)	0 (0)	0,9892 (0,9788-0,9998)	0,5764
ARC004 - Kohorte 1 (28 Wochen) - Kohorte 3A (56 Wochen)	1 (2,8) 1 (3,2)	-	-	-		-	-	-
ARC010	12 (9,1)	1 (2,3)	3,9091 (0,5234-29,1969)	0,191	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
ARC007	41 (12,17)	5 (2,98)	4,0878 (1,6458-10,1534)	0,0007	-	-	-	-
Therapieabbruch aufgrund TEAE exkl. allergische Symptome*								
ARC003	10(2,69)	0(0,0)	7,0375 (0,4154-119,2360)	0,0733	1(0,27)	0(0,0)	0,0054 (0,0412-24,5227)	1,000
ARC004 - Kohorte 1 (28 Wochen) - Kohorte 3A (56 Wochen)	1 (0,9) 0 (0)	-	-	-		-	-	-
ARC010	3 (2,27)	1 (2,33)	0,9773 (0,1044-9,1510)	1,000	-	-	-	-
ARC007	11 (3,26)	2 (1,19)	2,7418 (0,6147-12,2295)	0,2362	-	-	-	-

* Bei der Analyse unerwünschter Ereignisse wurden nicht erkrankungsbezogene, d. h. nicht allergischer unerwünschte Ereignisse in separater Form analysiert und im Dossier dargestellt. Damit wird den Vorgaben des G-BA gefolgt, der im Beratungsgespräch 2020 die Notwendigkeit und für diese Behandlung besondere Bedeutung der Darstellung unerwünschter Ereignisse, bei denen erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse nicht miteinbezogen sind, herausstellte (2).

Quellen: (4-7, 143-145, 149)

Sofern die vorliegenden Studien bzw, Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) da., Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw, warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw, warum einzelne Studien ggf, nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde aufgrund der Unterschiede im Studiendesign nicht durchgeführt, Eine detaillierte Rationale zu dieser Vorgehensweise wird in der Methodik unter 4.2.5.3 gegeben.

Übertragbarkeit in den deutschen Versorgungskontext:

Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Die Studien ARC003/ARC004 und ARC010 repräsentieren direkt den europäischen Versorgungskontext, da die Studie ARC010 komplett, und ARC003/ARC004 zum Teil in Europa durchgeführt wurde. Der Anteil deutscher Patienten in der europäischen Studie ARC010 beträgt etwa 16 %. Ein Teil der Patienten der Studie ARC003 sowie alle Patienten der Studie ARC007 wurden im nordamerikanischen Versorgungskontext (USA und Kanada) behandelt und untersucht. Dieser kann als übertragbar angesehen werden, da obwohl die Häufigkeit der Erdnussallergie in den USA im Vergleich zu Europa bzw. Deutschland als höher eingeschätzt wird, die generelle Natur der Krankheit mit großer Wahrscheinlichkeit als weitestgehend unabhängig von regionalen Unterschieden angesehen werden (128-132, 146). Es existieren keine Anzeichen für eine unterschiedliche Ausprägung der Symptome in verschiedenen Regionen, was sich in vergleichbaren Behandlungsleitlinien widerspiegelt (9, 10, 17, 84, 136, 137, 147). Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse und Ermittlung von Schweregrad und Kausalität erfolgt in allen zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien nach internationalen Standards und ist damit vollständig übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.1.3.1.11 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-378: Operationalisierung des Endpunkts: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>ARC003</td><td>

Hypersensitivität

Hypersensitivitätsreaktionen sind von besonderem Interesse, da sie Aufschluss über das Sicherheitsprofil von AR101 geben und über eine Reduktion der Schwere und Frequenz allergischer Reaktionen eine erfolgreiche Desensibilisierung anzeigen können.

Allergische Reaktionen und Hypersensitivitätsreaktionen wurden synonym verwendet. Symptome allergischer Reaktionen wurden auf Basis der Tagebücher und Interviews mit den Probanden/Eltern/Betreuern bei jedem Besuch in der Studienklinik erfasst (d.h. initiale Dosiseskalation Tag 1 und 2, alle 2 Wochen während der Aufdosierung und alle 4 Wochen während der Erhaltungsphase). Diese umfassten außerdem alle allergischen Reaktionen, die während der Dosierung in der Studienklinik auftraten. Alle Allergie-Symptome wurden auf einem Symptom-Fallberichtsformular mit Kontrollkästchen für 31 vordefinierte Symptome erfasst (in Tabelle 4-379 dargestellt). Dabei wurde die Startzeit für das zuerst aufgetretene Symptom und die Stoppzeit für das zuletzt bei diesem Besuch auftretende Symptom erhoben. Die Symptome wurden nicht zusätzlich auf dem Fallberichtsformular für unerwünschte Ereignisse erfasst, es sei denn, das Ereignis war eine Anaphylaxie (s. Tabelle 4-382, Grad 3 nach (141)) oder wurde als schwerwiegend eingestuft. Symptome, die im Zusammenhang mit einer *DBPCFC* auftraten, wurden auf einem separaten *DBPCFC*-Fallberichtsformular gesammelt.

Tabelle 4-379: Termini der Symptome einer allergischen Reaktion auf dem Symptom-Fallberichtsformular (4):

<table>
<tr><th colspan="3">Allergie-Symptome auf dem Symptom-Fallberichtsformular (In Clinic Dosing)</th></tr>
<tr><td>Urtikaria</td><td>Husten</td><td>Pruritus / Juckreiz</td></tr>
<tr><td>Heiserkeit</td><td>Keuchen</td><td>Hautrötung</td></tr>
<tr><td>Ausschlag</td><td>Gesichtsschwellungen</td><td>Hypoxie</td></tr>
<tr><td>Niedriger Blutdruck</td><td>Rhinorrhoe / Nasenverstopfung</td><td>Zyanose</td></tr>
<tr><td>Mundkribbeln / Juckreiz</td><td>Niesen</td><td>Ohnmacht / Synkope</td></tr>
<tr><td>Schwindel / Verwirrung</td><td>Bauchschmerzen / Krämpfe / Unwohlsein</td><td>Hypotonie</td></tr>
<tr><td>Konjunktivitis</td><td>Inkontinenz</td><td>Arrhythmie</td></tr>
<tr><td>Tachykardie</td><td>Erbrechen</td><td>Übelkeit</td></tr>
<tr><td>Durchfall</td><td>Engegefühl im Hals / Unwohlsein</td><td>Schock</td></tr>
<tr><td>Angioödem</td><td>Atembeschwerden</td><td>Schluckbeschwerden</td></tr>
<tr><td>Sonstiges</td><td></td><td></td></tr>
</table>

Alle allergischen Reaktionen wurden als therapieassoziiert (*treatment-related*) bewertet, sofern sie, laut Beurteilung des Prüfarztes, in zeitlichem Zusammenhang zu der Aufnahme der Studienmedikation standen. Darüber hinaus stufte der Prüfarzt die Schwere aller allergischen</td></tr>
</table>

Studie	Operationalisierung

Reaktionen während des Behandlungszeitraums anhand des Einstufungssystems des *Consortium for Food Allergy Research* (CoFAR) (modifiziert von (83)) als mild, moderate, schwerwiegend, lebensbedrohlich oder tödlich ein (s. Tabelle 4-380).

Tabelle 4-380: Unterteilung des Schweregrades allergischer Reaktionen gemäß CoFAR (*Consortium of Food Allergy Research*) (4, 83):

	Grad 1 Mild	**Grad 2 Moderat**	**Grad 3 Schwerwiegend**	**Grad 4 Lebens-bedrohlich**	**Grad 5 Tod**
Ein-schränk-ungen durch Symp-tome & ggf. not-wendige Inter-ventio-nen	Vorüber-gehende oder milde Beschwerden (< 48 Stunden) Keine oder nur minimale medizinische Intervention erforderlich.	Symptome, die zu milden bis moderate Einschränkung der Aktivität führen, Unterstützung kann erforderlich sein; Keine oder nur minimale medizinische Intervention erforderlich. Ein Krankenhaus-aufenthalt ist möglich.	Ausgeprägte Einschränkung der Aktivität, Unterstützung ist in der Regel erforderlich; Medizinische Intervention ist erforderlich, häufig Verwendung parenteraler Medikation. Ein Krankenhaus-aufenthalt ist möglich.	Extreme Einschränkung der Aktivität, signifikante Unterstützung erforderlich; Signifikante medizinische Intervention erforderlich. Ein Krankenhaus-aufenthalt ist wahrscheinlich.	Tod
Mani-festation der Symp-tome	Die Symptome können als Juckreiz, Schwellungen oder Ausschläge, Bauch-schmerzen oder andere vorüber-gehende Beschwerden auftreten.	Die Symptomen können als anhaltende Urtikaria, Keuchen ohne Atemnot, Bauchschmerz en/ vermehrtes Erbrechen oder andere Symptome auftreten.	Die Symptome können als Broncho-spasmus mit Dyspnoe, schwere Bauch-schmerzen, Beklemmung im Halsbereich mit Heiserkeit, vorübergehende Hypotonie oder andere Symptome auftreten.	Die Symptome können als anhaltende Hypotonie und/oder Hypoxie + Beeinflussung/ Verlust des Bewusstseins/ Kollaps und/oder Inkontinenz oder andere lebens-bedrohlich Symptome auftreten.	

Als *a priori* definiertes UE von besonderem Interesse (AESI) wurde Hypersensitivität zusätzlich zur Gesamtereignisrate gemäß der CoFAR-Einteilung nach Schweregrad analysiert und dargestellt (83).

Anaphylaktische Reaktionen

Alle UEs, die als allergische Reaktion mehr als ein Organsystem betrafen, wurden unabhängig vom Schweregrad als „systemische allergische Reaktion“ bezeichnet. Um eine genaue Charakterisierung dieser Multiorgan-Allergiereaktionen zu ermöglichen, wurde eine

Studie	Operationalisierung
	modifizierte Version der Sampson-Kriterien verwendet (10, 84). Diese basieren auf dem *Second Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis* und dem *follow-up International Consensus* (ICON) und formulieren Kriterien zur Diagnose anaphylaktischer Reaktionen unabhängig vom Schweregrad (s. Tabelle 4-381). Hierdurch konnten untersuchende Studienärzte alle Ereignisse systemischer allergischer Reaktionen als anaphylaktische Reaktionen diagnostizieren, auch wenn die Ereignisse nicht schwerwiegend oder lebensbedrohlich waren. Jede derartige systemische allergische Reaktion wurde ungeachtet des Auslösers (z.B. Studienprodukt, anderes Allergen) erfasst. Tabelle 4-381: Diagnosekriterien für anaphylaktische (= systemisch allergische) Reaktionen (10, 84): **Anaphylaxie tritt sehr wahrscheinlich auf, wenn eines der folgenden 3 Kriterien erfüllt ist:** 1. Akutes Auftreten (Minuten bis einige Stunden) von Symptomen der Haut, des Schleimhautgewebes oder von beidem (bspw. allgemeine Nesselausschläge, Pruritus oder Rötungen, geschwollene Lippen/Zunge/Uvula) und mindestens eines der folgenden Anzeichen: a. Beeinträchtigung der Atmung (z. B. Dyspnoe, Keuchen/Bronchospasmen, Stridor, reduzierter PEFR, Hypoxämie), b. Erniedrigter Blutdruck oder damit verbundene Symptome einer organischen Dysfunktion (z. B. Hypotonie [Kollaps], Synkope, Inkontinenz); 2. Zwei oder mehr der folgenden Anzeichen, die kurz nach der Exposition eines möglichen Allergens auftreten (Minuten bis hin zu Stunden): a. Einbeziehung der Haut/des Schleimhautgewebes (z. B. allgemeine Nesselausschläge, Juckreiz/Rötung, geschwollene Lippen/Zunge/Uvula), b. Beeinträchtigung der Atmung (z. B. Dyspnoe, Keuchen/Bronchospasmen, Stridor, reduzierter PEFR, Hypoxämie), c. Erniedrigter Blutdruck oder damit verbundene Symptome (z. B. Hypotonie, Synkope, Inkontinenz), d. Persistierende gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, krampfartige Bauchschmerzen, Erbrechen); 3. Erniedrigter Blutdruck nach der Exposition eines bekannten Allergens (Minuten bis hin zu Stunden): a. Kleinkinder und Kinder: > 30 % Abfall vom Ausgangswert beim systolischen Blutdruck oder niedriger systolischer Blutdruck bei Kindern, wie folgt definiert: • Von 1 - 10 Jahren: < (70 mm Hg + [2 x das Alter]) • Von 11 - 17 Jahren: < 90 mm Hg b. Erwachsene: systolischer Blutdruck < 90 mm Hg oder > 30 % Abfall vom Ausgangswert PEFR: exspiratorische Spitzenflussrate Jegliches als anaphylaktische Reaktion diagnostiziertes Ereignis (unabhängig von Schweregrad und Auslöser) wurde auf einem speziellen Formular erfasst und innerhalb von 24 Stunden an

Studie	Operationalisierung

den Sponsor geschickt, falls es mit einer der folgenden Maßnahmen assoziiert war:

- Besuch in einer Notaufnahme
- Krankenhausaufenthalt
- > 2 Verabreichungen von Adrenalin für die gleiche Allergie-Episode *oder*
- Einschätzung als *schwerwiegend*.

Alle systemischen allergischen Reaktionen (= anaphylaktischen Reaktionen, d. h. konsistent mit dem vom MedDRA bevorzugten Terminus „anaphylaktische Reaktion"), die gemäß Sampson-Kriterien als „Anaphylaxie per Protokoll (s. Tabelle 4-381)" erfasst wurden, wurden im Anschluss anhand ihres Schweregrades eingestuft. Dieser Schweregrad wurde gemäß EAAKI-Richtlinien als mild, moderat oder schwer erfasst (s. Tabelle 4-382) (141). Dabei wurden schwere anaphylaktische Reaktionen (Grad 3) als Anaphylaxie eingestuft. Diese in der Wissenschaft etablierten Kriterien wurden vom G-BA als plausibel eingestuft (2).

Tabelle 4-382: Unterteilung anaphylaktischer (= systemisch allergischer) Reaktionen nach Schweregrad gemäß EAAKI (141):

Grad	Definiert durch
1. *Mild* (Haut und Unterhautgewebe, Gastrointestinaltrakt und/oder milde Atemwegsbeschwerden)	Rötung, Urtikaria, periorbitales oder faziales Angioödem; milde Dyspnoe, Keuchen oder obere Atemwegssymptome; milde Bauchschmerzen und/oder Emesis
2. *Moderat* (milde Symptome und Merkmale, die auf moderate respiratorische, kardiovaskuläre oder gastrointestinale Symptome hindeuten)	Deutliche Dysphagie, Heiserkeit und/oder Stridor; Kurzatmigkeit, Keuchen und Zusammenziehen; krampfartige Bauchschmerzen, wiederholtes Erbrechen und/oder Diarrhö; und/oder mildes Schwindelgefühl
3. *Schwer* (Hypoxie, Hypotension oder neurologische Beeinträchtigungen)	Zyanose oder $SpO_2 \leq 92$ % in jedem Stadium, Hypotension, Verwirrtheit, Kollaps, Verlust des Bewusstseins oder Inkontinenz

Als *a priori* definiertes UE von besonderem Interesse (AESI) wurden anaphylaktische Reaktionen zusätzlich zur Gesamtereignisrate gemäß der EAAKI-Einteilung nach Schweregrad analysiert und dargestellt (10, 141). Eine Anaphylaxie ist dabei definiert als schwere anaphylaktische Reaktion Grad 3 (s. Tabelle 4-382).

Gastrointestinale Symptome

UEs mit gastrointestinalen Symptomen stellen eine wichtige Gruppe allergischer Symptome für Erdnussallergiker dar (163, 164). Diese wurden zunächst als Teil der UEs in der generellen Analyse zur Sicherheit und Verträglichkeit erfasst und analysiert (s. 4.3.1.3.1.10). *A priori* wurden zudem chronische oder wiederkehrende GI-Ereignisse, die zum Studienabbruch führten als UEs von besonderem Interesse definiert. Um das Sicherheitsprofil von AR101 ausgiebig zu analysieren und transparent darzustellen wurden, zusätzlich zu GI UEs, die zum Therapieabbruch führten, generell jegliche GI UEs als UEs von besonderem Interesse deklariert und im Dossier detailliert dargestellt. Die Darstellung erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 18.1) nach Symptomorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT, bevorzugte Begriffe) sowie mit einer Einschätzung des Schweregrads nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Dabei wurde auch die Relation zum Studienprodukt eingeschätzt.

Studie	Operationalisierung
	Probanden, die die Studie aufgrund von chronischen oder wiederkehrenden GI UEs abbrechen mussten, sollten für die darauffolgenden 6 Monate den PEESS v2.0 Fragebogen (*pediatric eosinophilic esophagitis score*) einmal monatlich in der Studienklinik ausfüllen (165). Der PEESS v2.0 Fragebogen wurde für die Verwendung in dieser Studie nicht validiert, wurde jedoch hinsichtlich Inhalts- und Konstruktvalidität überprüft (165, 166) und ist ein Instrument zur Verfolgung des klinischen Verlaufs von EoE oder eines EoE-ähnlichen immunvermittelten GI-Syndroms. Für chronische oder wiederkehrende GI UEs, die länger als 6 Monate andauerten, sollten die Probanden monatlich überwacht werden, bis sich die Symptome aufgelöst oder stabilisiert hatten. Gleichermaßen sollten Probanden, die die Therapie aufgrund von chronischen oder wiederkehrenden GI UEs abbrachen und denen es nicht möglich war, die Behandlung dieser GI Symptome innerhalb von 12 Wochen nach Abbruch einzustellen (z.B. H1- oder H2-Histaminblocker oder Protonenpumpenhemmer) einzustellen, an einen Gastroenterologen verwiesen werden. Der PEESS v2.0 Fragebogen wurde von Probanden (oder mit Hilfe eines Elternteils / Betreuers) jeden Monat für die 6 folgenden Monate nach Auftreten eines Ereignisses aus einer der folgenden Kategorien ausgefüllt: • Die Dosierung mit dem Studienprodukt wurde aufgrund von GI UEs für > 7 Tage unterbrochen und im Anschluss auf einer reduzierten Stufe wiederaufgenommen. • Der Proband entwickelte chronische/wiederkehrende GI UEs bei oder vor Erreichen der Dosierung von 20 mg in der Dosissteigerung, aber konnte die Dosierung nach 30 Tagen wieder aufnehmen. • Der Proband brach die Studie aufgrund von GI UEs ab. Der PEESS v2.0 Fragebogen umfasste 20 Elemente in 2 Bereichen (Häufigkeit und Schwere) und wurde von Kindern und Jugendlichen für Probanden im Alter von 8 bis 17 Jahren und von Eltern/Betreuern für Probanden im Alter von 4 bis 17 Jahren ausgefüllt. Die Ergebnisse des PEESS v2.0 wurden für die einzelnen Domänen und den Gesamtscore zusammengefasst nach Zeitpunkt und Behandlung dargestellt. Die Gesamt- und Domänenwerte wurden als Summe dividiert durch die Anzahl der beantworteten Elemente berechnet. Falls mehr als 50 % der Elemente für die Berechnung der Gesamtpunktzahl oder einer der Domänenwerte komplett fehlte, wurde die Gesamtpunktzahl nicht berechnet. Die Ergebnisse sind im Studienbericht dargestellt und werden hier im Dossier nicht weiter beschrieben (4). ***Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen*** Alle Patienten hielten innerhalb der zum Nachweis des Nutzens von AR101 herangezogenen Studien eine strenge allergenvermeidende Diät. Dies bezog sich sowohl auf Erdnuss als auch auf andere Nahrungsmittelallergene. Die versehentliche Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen war daher definiert als bekannte oder vermutete unbeabsichtigte Einnahme von Erdnüssen oder anderen allergenen Lebensmitteln, unabhängig davon, ob sie zu einem unerwünschten Ereignis führte. Jedes unerwünschte Ereignis wurde auf eine Assoziation mit einer zufälligen Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen überprüft. Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit versehentlicher Exposition gegenüber mit Nahrungsmittelallergenen wurden in einem speziellen Fallberichtsformular (s. Tabelle 4-37) festgehalten und sollten innerhalb von 24 h an die Datenbank übermittelt werden. Daher wurden die Probanden angewiesen, sich nach Exposition mit einem Nahrungsmittelallergen, unabhängig von Symptomen, mit dem zuständigen Studienkoordinator oder Prüfarzt in Verbindung zu setzen. Zudem wurde erhoben, ob die versehentliche Exposition eine symptomatische Behandlung nach sich zog und, ob das UE als schwerwiegende eingestuft wurde. Dabei wurde insbesondere festgehalten, ob sich beim Auslöser um Erdnussallergene

Studie	Operationalisierung
	oder andere Nahrungsmittelallergene handelte. Die Inzidenz von versehentlichem Kontakt mit Erdnussallergenen ist Teil der Morbiditätsanalyse (s. 4.3.1.3.1.5), da sich eine erfolgreiche Desensibilisierung gegen Erdnuss als eine Reduktion wahrgenommener versehentlicher Expositionen aufgrund von reduzierter Symptomschwere äußern kann. Die Analyse der Daten und Darstellung der Ergebnisse für UEs aufgrund von versehentlicher Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen erfolgte jeweils adjustiert auf den Expositionszeitraum zusammengefasst nach SOC und PT für die Safety-Population. Darüber hinaus wurden die Ereignisse für die unterschiedlichen Behandlungsphasen separat dargestellt. ***Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation*** Jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das während der Durchführung der Studie aufgetreten ist, wurde als UE erfasst. Dies erfolgte unabhängig von einem kausalen Zusammenhang zum Studienprodukt. UEs wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 18.1) nach Symptomorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT, bevorzugte Begriffe) klassifiziert und von den Prüfärzten auf ihren Schweregrad CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) und ihre Beziehung zum Studienprodukt eingeschätzt. Darüber hinaus wurde angegeben, ob das UE eine Behandlung mit Adrenalin erforderte. Vor Eintritt in die Studie wurde jeder Proband (oder der Elternteil/Betreuer) zur korrekten Anwendung des Auto-Adrenalininjektors geschult. Für die Safety-Analyse und Darstellung der Ereignisse wurden die allergischen Reaktionen, die während der *DBPCFC* auftraten, ausgeschlossen. Die Verwendung von Adrenalin bei der Screening- und Exit-*DBPCFC* wurde als Morbiditätsendpunkt analysiert (s. 4.3.1.3.1.4). Alle innerhalb eines 2-Stunden-Fensters nach dem UE verabreichten Dosen Adrenalin wurden dem UE zugeordnet. Gleichzeitig wurde der Schweregrad des UE für die Analyse und Darstellung herangezogen. Die Häufigkeit der Verwendung von Adrenalin wurde insgesamt und nach der Anzahl der für allergische Symptome/Episode(n) erforderlichen Dosierungen zusammengefasst. Um eine prozentuale Darstellung der Anzahl verwendeter Dosierungen Adrenalin zu ermöglichen, wurden diese Ereignisse in Relation zur Gesamtanzahl aller UEs, die mindestens eine Dosis Adrenalin erforderten, gesetzt. Darüber hinaus wurden die Ereignisse für die unterschiedlichen Behandlungsphasen separat dargestellt. ***Analysepopulation*** Alle Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden in der Safety-Population durchgeführt. Diese schließt alle Probanden ein, die mindestens eine Dosis eines randomisierten Studienprodukts erhalten haben (davon ausgeschlossen sind Lebensmittel, die während der *DBPCFC* verabreicht wurden). Zur Kalkulation des relativen Risikos (RR) bei Zellen mit Nullwerten, wurde bei der Berechnung zu allen Zellen (a, b, c, d) 0,5 addiert. Zur Einhaltung der statistischen Anforderungen des G-BA und des IQWiG, wurden Teile der Analysen post-hoc durchführt. Diese sind mit den entsprechenden Quellen gekennzeichnet.
ARC004	Operationalisierung wie in ARC003
ARC010	Operationalisierung wie in ARC003
ARC007	Operationalisierung wie in ARC003

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-383: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARC003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC004	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
ARC010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARC003, ARC007 und ARC010 sind randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studien. Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und das Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung verblindet. Zudem war der Studienarzt, der an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war, nicht derselbe Prüfarzt für die *DBPCFC*. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten. Für die Analyse der Daten wurde das ITT-Prinzip in der Safety-Population adäquat umgesetzt. Diese schließt alle Probanden ein, die mindestens eine Dosis eines randomisierten Studienprodukts erhalten haben (davon ausgeschlossen sind Lebensmittel, die während der *DBPCFC* verabreicht wurden). Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die eine Verzerrung der Ergebnisse vermuten lassen. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt.

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 in den Kohorten 1 und 3A weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. Dennoch mussten alle Patienten eine strenge Erdnusskarenz, analog zu ARC003, weiterführen. Das Verzerrungspotential der Analyse zur generellen

Sicherheit und Verträglichkeit (UEs) wird daher trotz des unverblindeten und unkontrollierten Studiendesigns der Studie ARC004 als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hypersensitivität in der Studie ARC003

Tabelle 4-384: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	491 (95)	55 (88,7)	7569 (94,4)	448 (92,2)	2550 (95,7)	160 (83,3)	10610 (94,7)	663 (89,6)
Grad 2	26 (5)	7 (11,3)	442 (5,5)	38 (7,8)	103 (3,9)	32 (16,7)	571 (5,1)	77 (10,4)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	7 (0,1)	0 (0)	11 (0,4)	0 (0)	18 (0,2)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	517 (100)	62 (100)	8011 (99,9)	486 (100)	2653 (99,6)	192 (100)	11181 (99,8)	740 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	7 (0,1)	0 (0)	11 (0,4)	0 (0)	18 (0,2)	0 (0)
TOTAL	517 (100)	62 (100)	8018 (100)	486 (100)	2664 (100)	192 (100)	11199 (100)	740 (100)
Anteil Probanden mit mind. einem Ereignis	174 (46,77)	28 (22,58)	293 (78,76)	68 (54,84)	169 (45,43)	48 (38,71)	325 (87,37)	86 (69,35)
RR (95 % KI)	2,0714 (1,4693-2,9203)		1,4363 (1,2139-1,6994)		1,1736 (0,9159-1,5038)		1,2597 (1,1137-1,4249)	

RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall.
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-384 wird die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE dargestellt. Zudem wird der Anteil Probanden mit mindestens einem derartigen Ereignis zwischen den Behandlungsarmen mittels relativen Risikos verglichen. Während der Dosissteigerungsphase lag der Anteil an Probanden mit mindestens einer aufgetretenen allergischen Reaktion bei 78,76 % in der AR101-Gruppe. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil bei 54,84 %. In beiden Gruppen waren 92-94 % dieser Reaktionen als mild eingestuft. Das relative Risiko, eine allergische Reaktion zu erleiden, lag in der mit AR101 behandelten Gruppe statistisch signifikant bei 1,436 (95 %- KI = [1,2139;1,6994]). Im Verlauf der Studie reduzierte sich das entsprechende Risiko und lag in der Erhaltungsphase nur noch bei 1,174. Das zugehörige KI von 0,916 bis 1,504 stellt hier keinen signifikanten Behandlungseffekt dar.

In der gesamten Studie traten bei den Patienten aus der AR101-Gruppe 18 als schwer eingestufte Hypersensitivitäts-Ereignisse auf, in der Placebo-Gruppe trat kein vergleichbares Ereignis auf.

Die detaillierten Analysen der in Tabelle 4-384 dargestellten Effektschätzer sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

- Studie gesamt: Tabelle 4-385,
- Initiale Aufdosierung: Tabelle 4-386,
- Dosissteigerung: Tabelle 4-387,
- Erhaltungsphase: Tabelle 4-388

Tabelle 4-385: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		372	124			
	Ja	325 (87,37)	86 (69,35)	0,1801 (0,1035-0,2567)	3,0554 (1,8733-4,9834)	1,2597 (1,1137-1,4249)
	Nein	47 (12,63)	38 (30,65)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-386: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, initiale Aufdosierung		372	124			
	Ja	174 (46,77)	28 (22,58)	0,2419 (0,1421-0,3418)	3,0130 (1,8876-4,8094)	2,0714 (1,4693-2,9203)
	Nein	198 (53,23)	96 (77,42)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-387: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Dosissteigerung		372	124			
	Ja	293 (78,76)	68 (54,84)	0,2392 (0,1488-0,3297)	3,0544 (1,9825-4,7058)	1,4363 (1,2139-1,6994)
	Nein	79 (21,24)	56 (45,16)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-388: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Erhaltungsphase		372	124			
	Ja	169 (45,43)	48 (38,71)	0,0672 (-0,0336-0,168)	1,3181 (0,8704-1,9962)	1,1736 (0,9159-1,5038)
	Nein	203 (54,57)	76 (61,29)			
	p*	0,1914		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-389: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht behandlungs-bedingt	5 (1)	1 (1,6)	229 (2,9)	96 (19,8)	147 (5,5)	122 (63,5)	381 (3,4)	219 (29,6)
Behandlungs bedingt	512 (99)	61 (98,4)	7789 (97,1)	390 (80,2)	2517 (94,5)	70 (36,5)	10818 (96,6)	521 (70,4)
TOTAL	517 (100)	62 (100)	8018 (100)	486 (100)	2664 (100)	192 (100)	11199 (100)	740 (100)

Quelle: (143)

In der Tabelle 4-389 ist die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven unerwünschten Ereignisse aus der Studie ARC003 aufgezeigt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 8018 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren 2,9 % nicht behandlungsbedingt. 486 hypersensitive Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 19,8 % nicht behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 2664 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, 5,5 % waren hierbei nicht behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 192 hypersensitive Reaktionen, 63,5 % nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-390: Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	1 (33,3)	-	0 (0)	-	1 (25)	-
Grad 2	-	-	2 (66,7)	-	0 (0)	-	2 (50)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	1 (100)	-	1 (25)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	3 (100)	-	0 (0)	-	3 (75)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	1 (100)	-	1 (25)	-
TOTAL	-	-	3 (100)	-	1 (100)	-	4 (100)	-
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-390 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 auf. In der AR101-Gruppe konnten in der Dosissteigerungsphase 3 schwerwiegende hypersensitive Reaktion nachgewiesen werden. In der Erhaltungsphase lag im AR101-Arm eine schwerwiegende hypersensitive Reaktion vor. Alle derartigen Reaktionen wurden als behandlungsbedingt erachtet (s. Tabelle 4-391).

Tabelle 4-391: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht behandlungsbedingt	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Behandlungsbedingt	-	-	3 (100)	-	1 (100)	-	4 (100)	-
TOTAL	-	-	3 (100)	-	1 (100)	-	4 (100)	-
Quelle: (143)								

Hypersensitivität in der Studie ARC004

Tabelle 4-392: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

Schweregrad	Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Grad 1	392 (92,9)	73 (86,9)
Grad 2	28 (6,6)	11 (13,1)
Grad 3	2 (0,5)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	420 (99,5)	84 (100)
≥ 3	2 (0,5)	0 (0)
TOTAL	422 (100)	84 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-392 wird die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE dargestellt. In der Kohorte 1 lagen insgesamt 422 hypersensitive Reaktionen vor, wovon 0,5 % als schwer eingestuft wurden. In der Kohorte 3A lagen 84 hypersensitive Reaktionen vor, alle vom Schweregrad mild oder moderat.

Tabelle 4-393: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC004

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		109	31
	Ja	53 (48,6)	17 (54,8)
	Nein	56 (51,4)	14 (45,2)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-393 stellt den Anteil der Probanden dar, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Studie ARC004 zeigte. In der Kohorte 1 wiesen 48,6 % der Patienten mind. eine hypersensitive Reaktion auf. In der Kohorte 3A waren es 54,8 % der Patienten.

Tabelle 4-394: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC004

Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht behandlungsbedingt	38 (9)	15 (17,9)
Behandlungsbedingt	384 (91)	69 (82,1)
TOTAL	422 (100)	84 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-394 ist die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC004 aufgezeigt. In der Kohorte 1 lagen 422 hypersensitive Reaktionen vor, 91 % waren hierbei behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren es insgesamt 84, wovon 82,1 % behandlungsbedingt waren.

Hypersensitivität in der Studie ARC010

Tabelle 4-395: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	200 (91,7)	25 (100)	3947 (96,5)	389 (96,8)	979 (98,9)	57 (98,3)	5126 (96,7)	471 (97,1)
Grad 2	18 (8,3)	0 (0)	143 (3,5)	13 (3,2)	11 (1,1)	1 (1,7)	172 (3,2)	14 (2,9)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (< 0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (< 0,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	218 (100)	25 (100)	4090 (100)	402 (100)	990 (100)	58 (100)	5298 (100)	485 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (< 0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (< 0,1)	0 (0)
TOTAL	218 (100)	25 (100)	4092 (100)	402 (100)	990 (100)	58 (100)	5300 (100)	485 (100)
Anteil Probanden mit mind. einem Ereignis	56 (42,42)	11 (25,58)	114 (86,36)	30 (69,77)	66 (50)	11 (25,58)	123 (93,18)	33 (76,74)
RR (95 % KI)	1,6584 (0,9595-2,8663)		1,2379 (1,0053-1,5243)		1,9545 (1,1418-3,3459)		1,2142 (1,0235-1,4405)	

RR: relatives Risiko, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-395 wird die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE aufgezeigt. Darüber hinaus ist der Anteil Probanden mit mindestens einem derartigen Ereignis dargestellt. Während der initialen Aufdosierung erlitten 42,42 % der Probanden des AR101-Arms mind. eine hypersensitive Reaktion, davon wurden 91,7 % als mild und 8,3 % als moderat eingestuft. Im Placebo-Arm lag der Anteil bei 25,58 %. Während der darauffolgenden Dosissteigerungsphase lag der Anteil an Probanden mit mindestens einer aufgetretenen hypersensitiven Reaktion bei 86,36 % in der AR101-Gruppe. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil bei 69,77 %. In beiden Gruppen waren etwa 96 % dieser Reaktionen als mild eingestuft. Das relative Risiko, eine allergische Reaktion zu erleiden, lag in dem AR101-Arm statistisch signifikant bei 1,2379 (95 %- KI = [1,0053;1,5243]). Im Verlauf der Studie reduzierte sich die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs in der AR101-Gruppe auf 50 %, in der Placebo-Gruppe auf 25,58 %. Das dazugehörige relative Risiko lag bei 1,9545 (95 %- KI = [1,1418;3,3459]).

In der gesamten Studie traten bei allen Teilnehmern lediglich 2 als schwer eingestufte

Hypersensitivitäts-Ereignisse auf.

Die detaillierten Analysen der in Tabelle 4-395 dargestellten Effektschätzer sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

- Studie gesamt: Tabelle 4-396,
- Initiale Aufdosierung: Tabelle 4-397,
- Dosissteigerung: Tabelle 4-398,
- Erhaltungsphase: Tabelle 4-399

Tabelle 4-396: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		132	43			
	Ja	123 (93,18)	33 (76,74)	0,1644 (0,0573-0,2714)	4,1414 (1,5557-11,0246)	1,2142 (1,0235-1,4405)
	Nein	9 (6,82)	10 (23,26)			
	p*	0,0083		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Tabelle 4-397: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, initiale Aufdosierung		132	43			
	Ja	56 (42,42)	11 (25,58)	0,1684 (0,0011-0,3357)	2,1435 (0,9954-4,616)	1,6584 (0,9595-2,8663)
	Nein	76 (57,58)	32 (74,42)			
	p*	0,0485		0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Tabelle 4-398: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Dosissteigerung		132	43			
	Ja	114 (86,36)	30 (69,77)	0,166 (0,0346-0,2974)	2,7444 (1,21-6,2246)	1,2379 (1,0053-1,5243)
	Nein	18 (13,64)	13 (30,23)			
	p*	0,0133		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Tabelle 4-399: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Erhaltungsphase		132	43			
	Ja	66 (50)	11 (25,58)	0,2442 (0,0734-0,415)	2,9091 (1,3533-6,2535)	1,9545 (1,1418-3,3459)
	Nein	66 (50)	32 (74,42)			
	p*	0,0051		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Tabelle 4-400: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	18 (8,3)	2 (8)	237 (5,8)	140 (34,8)	64 (6,5)	32 (55,2)	319 (6)	174 (35,9)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Behandlungs-bedingt	200 (91,7)	23 (92)	3855 (94,2)	262 (65,2)	926 (93,5)	26 (44,8)	4981 (94)	311 (64,1)
TOTAL	218 (100)	25 (100)	4092 (100)	402 (100)	990 (100)	58 (100)	5300 (100)	485 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-400 ist die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC010 aufgezeigt. In der initialen Aufdosierung wurden 218 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, wobei 8,3 % nicht behandlungsbedingt waren. Im Placebo-Arm waren es 25, wovon 92 % nicht behandlungsbedingt waren. Während der Dosissteigerung zeigten sich 4092 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren 5,8 % nicht behandlungsbedingt. 402 hypersensitive Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 34,8 % waren nicht behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 990 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe sowie 58 in der Placebo-Gruppe nachgewiesen.

Hypersensitivität in der Studie ARC007

Tabelle 4-401: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	405 (96,7)	84 (97,7)	7781 (95)	881 (95,9)	286 (94,1)	33 (86,8)	8472 (95)	998 (95,7)
Grad 2	14 (3,3)	2 (2,3)	396 (4,8)	38 (4,1)	18 (5,9)	5 (13,2)	428 (4,8)	45 (4,3)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	16 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16 (0,2)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	419 (100)	86 (100)	8177 (99,8)	919 (100)	304 (100)	38 (100)	8900 (99,8)	1043 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	16 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16 (0,2)	0 (0)
TOTAL	419 (100)	86 (100)	8193 (100)	919 (100)	304 (100)	38 (100)	8916 (100)	1043 (100)
Anteil Probanden mit mind. einem Ereignis	170 (50,45)	48 (28,57)	296 (87,83)	113 (67,26)	87 (25,82)	20 (11,9)	309 (91,69)	126 (75)
RR (95 % KI)	1,7656 (1,3594-2,2932)		1,3058 (1,1666-1,4617)		2,1685 (1,3836-3,3989)		1,2226 (1,1139-1,3417)	
RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall. Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-401 wird die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE in der Studie ARC007 aufgezeigt und der Anteil Probanden mit mindestens einem derartigen Ereignis zwischen den Behandlungsgruppen mittels relativen Risikos verglichen. Während der initialen Aufdosierung erlitten 50,45 % der Probanden des AR101-Arms mind. eine hypersensitive Reaktion, davon wurden alle als mild oder moderat eingestuft. Im Placebo-Arm lag der Anteil bei 28,57 %. Während der darauffolgenden Dosissteigerungsphase lag der Anteil an Probanden mit mindestens einer aufgetretenen hypersensitiven Reaktion bei 87,83 % in der AR101-Gruppe. Im Placebo-Arm lag der Anteil bei 67,26 %. In beiden Gruppen waren etwa 96 % dieser Reaktionen als mild eingestuft. Das relative Risiko, eine allergische Reaktion zu erleiden, lag in der AR101-Gruppe statistisch signifikant bei 1,3058 (95 %- KI = [1,1666;1,4617]). Im Verlauf der Studie reduzierte sich die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs in der AR101-Gruppe auf 25,82 %, in der Placebo-Grupp auf 11,9 %.

In der gesamten Studie traten bei allen Teilnehmern 16 als schwer eingestufte Hypersensitivitäts-Ereignisse auf.

Die detaillierten Analysen der in Tabelle 4-401 dargestellten Effektschätzer sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

- Studie gesamt: Tabelle 4-402,
- Initiale Aufdosierung: Tabelle 4-403,
- Dosissteigerung: Tabelle 4-404,
- Erhaltungsphase: Tabelle 4-405

Tabelle 4-402: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		337	168			
	Ja	309 (91,69)	126 (75)	0,1669 (0,103-0,2309)	3,6786 (2,1845-6,1945)	1,2226 (1,1139-1,3417)
	Nein	28 (8,31)	42 (25)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Tabelle 4-403: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, initiale Aufdosierung		337	168			
	Ja	170 (50,45)	48 (28,57)	0,2187 (0,1271-0,3104)	2,5449 (1,711-3,7853)	1,7656 (1,3594-2,2932)
	Nein	167 (49,55)	120 (71,43)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Tabelle 4-404: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Dosissteigerung		337	168			
	Ja	296 (87,83)	113 (67,26)	0,2057 (0,1331-0,2784)	3,5139 (2,2209-5,5597)	1,3058 (1,1666-1,4617)
	Nein	41 (12,17)	55 (32,74)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Tabelle 4-405: Anzahl an Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der 300 mg täglich der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, 300mg/Tag		265	158			
	Ja	87 (25,82)	20 (11,9)	0,1391 (0,0635-0,2148)	2,5752 (1,5206-4,3612)	2,1685 (1,3836-3,3989)
	Nein	250 (74,18)	148 (88,1)			
	p*	0,0003		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Tabelle 4-406: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	18 (4,3)	11 (12,8)	387 (4,7)	251 (27,3)	19 (6,3)	16 (42,1)	424 (4,8)	278 (26,7)
Behandlungs-bedingt	401 (95,7)	75 (87,2)	7806 (95,3)	668 (72,7)	285 (93,8)	22 (57,9)	8492 (95,2)	765 (73,3)
TOTAL	419 (100)	86 (100)	8193 (100)	919 (100)	304 (100)	38 (100)	8916 (100)	1043 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-406 ist die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC007 aufgezeigt. In der initialen Aufdosierung wurden 419 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, wobei 4,3 % nicht behandlungsbedingt waren. Im Placebo-Arm waren es 86, wovon 12,8 % nicht behandlungsbedingt waren. Während der Dosissteigerung zeigten sich 8193 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren 4,7 % nicht behandlungsbedingt. 919 hypersensitive Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 27,3 % waren nicht behandlungsbedingt. Während der Phase „300 mg täglich“ wurden 304 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe sowie 38 in der Placebo-Gruppe nachgewiesen.

Zusammenfassung der Operationalisierung Hypersensitivität

Bei einer AIT wird dem Patienten das relevante Allergen verabreicht, gegen welches er allergisch ist. Bei einer Immuntherapie besteht daher ein natürliches Risiko für das Auftreten von allergischem Reaktionen als Nebenwirkung der Behandlung, welche in Frequenz und Intensität im Laufe der Behandlung abnehmen. Dennoch wird diese Art der Therapie standardmäßig praktiziert, da der Nutzen im Sinne des Zugewinns an Kontrolle und Schutz, das erhöhte Risiko einer behandlungsbedingten allergischen Reaktion bei qualitätsgesicherter Anwendung überwiegt (48, 68, 162). Hypersensitivitätsreaktionen sind daher von besonderem Interesse, da sie Aufschluss über das Sicherheitsprofil sowie die desensibilisierende Wirksamkeit in Form einer Reduktion der Schwere und Frequenz allergischer Reaktionen anzeigen können. Allergische Reaktionen und Hypersensitivitätsreaktionen wurden in den klinischen Studien zu AR101 synonym verwendet.

Bei Betrachtung aller vier zur Nutzenbewertung von AR101 relevanten Studien lag der Anteil an allergischen Reaktionen mit Schweregrad mild oder moderat (CTCAE ≤ 2) bei über 99 % (siehe Tabelle 4-384, Tabelle 4-392, Tabelle 4-395 und Tabelle 4-401). Bei Betrachtung einer bis zu 24-monatigen Behandlung mit AR101 in der Studie ARC003 (etwa 1 Jahr) + nachfolgende ARC004 Kohorte 3A (weitere 56 Wochen) lag der entsprechende Anteil im zweiten Behandlungsjahr bei 100 %, es traten hier keine schweren allergischen Reaktionen auf. In der Betrachtung der Gesamtraten im Vergleich zur Kontrollgruppe war das Risiko für Hypersensitivitätsreaktionen in der AR101-Gruppe erhöht. Bei etwa 87 - 93 % der Patienten aus der AR101-Gruppe sowie bei 70 - 76 % der Probanden aus der Placebo-Gruppe trat mindestens eine hypersensitive Reaktion auf. Das relative Risiko für mindestens ein derartiges Ereignis unabhängig vom Schweregrad lag in allen Studien statistisch signifikant bei etwa 1,2 – 1,3 (siehe Tabelle 4-407).

Tabelle 4-407: Zusammenfassung der Operationalisierung Hypersensitivität über alle Studien

Hypersensitivität Patienten mit mindestens einem Ereignis	***Studie gesamt***				***Erhaltungsphase (Maintenance only)***			
	AR101 n/N (%)	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**	**AR101 n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
ARC003	325 (87,37)	86 (69,35)	1,26 (1,1137-1,4249)	<0,0001	169 (45,43)	48 (38,71)	1,1736 (0,9159-1,5038)	0,1914
ARC004 Kohorte 1 (28 Wochen) Kohorte 3A (56 Wochen)	 53 (48,6) 17 (54,8)	 -	 -	 -	 -	 -	 -	 -
ARC010	123 (93,18)	33 (76,74)	1,214 (1,0235-1,4405)	0,0083	66 (50)	11 (25,58)	1,9545 (1,1418-3,3459)	0,0051
ARC007	309 (91,69)	126 (75)	1,223 (1,1139-1,3417)	<0,0001	-	-	-	-
Quellen: (143-145, 149)								

Anaphylaktische Reaktion in der Studie ARC003

Tabelle 4-408: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	1 (100)	0 (0)	19 (48,7)	1 (50)	16 (48,5)	0 (0)	36 (49,3)	1 (25)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	20 (51,3)	1 (50)	16 (48,5)	2 (100)	36 (49,3)	3 (75)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (100)	0 (0)	39 (100)	2 (100)	32 (97)	2 (100)	72 (98,6)	4 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	39 (100)	2 (100)	33 (100)	2 (100)	73 (100)	4 (100)
Anteil an Probanden mit mind. einem Ereignis	1 (0,27)	0 (0)	31 (8,33)	2 (1,61)	27 (7,26)	2 (1,61)	53 (14,25)	4 (3,23)
RR (95 % KI)	1,005 (0,041-24,513)		5,1667 (1,2546-21,2769)		4,5 (1,0857-18,6518)		4,4167 (1,6317-11,955)	
RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall. Quelle: (143)								

Da die von einer Erdnussallergie betroffenen Kinder in den zur Nutzenbewertung von AR101 herangezogenen Studien mit den Allergenen behandelt wurden, gegen die sie allergisch waren, waren UEs im Sinne von Hypersensitivitätsreaktionen (= allergische Reaktionen) insbesondere zu Beginn der Behandlung möglich. In der Tabelle 4-408 wird die Anzahl der während der verschiedenen Studienphasen der Studie ARC003 aufgetretenen systemischen allergischen Reaktionen nach CTCAE dargestellt.

In der Dosissteigerungsphase lag der Anteil an Probanden mit mindestens einer systemisch allergischen Reaktion in der AR101-Gruppe bei 8,33 %. Jeweils etwa die Hälfte dieser Ereignisse wurde als mild bzw. moderat eingestuft, es traten keine schweren systemischen allergischen Reaktionen auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil bei insgesamt bei 1,61 %. Demnach lag das relative Risiko auf das Erleiden einer systemischen allergischen Reaktion statistisch signifikant bei 5,17 (95 %- KI = [1,2546; 21,2769]). Im weiteren Verlauf der Studie

nahm das Risiko jedoch ab. In der Erhaltungsphase lag das relative Risiko bei 4,5 (95 %- KI = [1,0857; 18,6518]).

In der gesamten Studie ARC003 trat im AR101-Arm insgesamt eine schwere systemische allergische Reaktion, d. h. eine Anaphylaxie, auf.

Die detaillierten Analysen der in Tabelle 4-408 dargestellten Effektschätzer sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

- Studie gesamt: Tabelle 4-409,
- Initiale Aufdosierung: Tabelle 4-410,
- Dosissteigerung: Tabelle 4-411,
- Erhaltungsphase: Tabelle 4-412

Tabelle 4-409: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, gesamte Studie		372	124			
	Ja	53 (14,25)	4 (3,23)	0,1102 (0,0454-0,175)	4,9843 (1,7657-14,0699)	4,4167 (1,6317-11,955)
	Nein	319 (85,75)	120 (96,77)			
	p*	0,0009		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-410: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, initiale Aufdosierung		372	124			
	Ja	1 (0,27)	0 (0)	0,0027 (-0,0064-0,0118)	-	1,005 (0,041-24,513)
	Nein	371 (99,73)	124 (100)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-411: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Dosissteigerung		372	124			
	Ja	31 (8,33)	2 (1,61)	0,0672 (0,0166-0,1179)	5,5455 (1,3076-23,5179)	5,1667 (1,2546-21,2769)
	Nein	341 (91,67)	122 (98,39)			
	p*	0,0093		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-412: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Erhaltungsphase		372	124			
	Ja	27 (7,26)	2 (1,61)	0,0565 (0,0088-0,1041)	4,7739 (1,1186-20,3737)	4,5 (1,0857-18,6518)
	Nein	345 (92,74)	122 (98,39)			
	p*	0,0203		0,001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-413: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht behandlungs-	0 (0)	0 (0)	5 (12,8)	2 (100)	4 (12,1)	2 (100)	9 (12,3)	4 (100)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
bedingt								
Behandlungs-bedingt	1 (100,0)	0 (0)	34 (87,2)	0 (0)	29 (87,9)	0 (0)	64 (87,7)	0 (0)
TOTAL	1 (100,0)	0 (0)	39 (100)	2 (100)	33 (100)	2 (100)	73 (100)	4 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-413 ist die Anzahl der behandlungsbedingten (treatment-related) systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 dargestellt. Während der Dosissteigerung traten 39 systemisch allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe auf, hiervon waren 87,2 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 33 systemisch allergische Reaktionen beobachtet, 29 davon behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm traten in Zusammenhang mit der Behandlung 4 systemische allergische Reaktionen auf.

Tabelle 4-414: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	1 (50)	-	0 (0)	-	1 (33,3)	-
Grad 2	-	-	1 (50)	-	0 (0)	-	1 (33,3)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	1 (100,0)	-	1 (33,3)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	2 (100)	-	0 (0)	-	2 (66,67)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	1 (100)	-	1 (33,3)	-
TOTAL	-	-	2 (100)	-	1 (100)	-	3 (100)	-
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-414 wird die Anzahl der als schwerwiegend eingestuften während der Studie ARC003 aufgetretenen systemischen allergischen Reaktionen nach CTCAE dargestellt. Im AR101-Arm traten in der Dosissteigerungsphase eine als mild und eine als moderat eingestufte schwerwiegende systemisch allergische Reaktionen auf. Beide wurden als in Zusammenhang mit der Behandlung stehend bewertet (siehe Tabelle 4-415). In der Placebo-Gruppe lag kein solches Ereignis vor. In der Erhaltungsphase erlitt ein Proband im AR101-Arm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis mit dem Schweregrad 3, d.h. eine Anaphylaxie. Dieses Ereignis des mit AR101 behandelten Patienten wurde als behandlungsbezogen eingestuft (siehe Tabelle 4-415).

Tabelle 4-415: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	2 (100)	-	1 (100)	-	3 (100)	-
TOTAL	-	-	2 (100)	-	1 (100)	-	3 (100)	-
Quelle: (143)								

Anaphylaktische Reaktion in der Studie ARC004

Tabelle 4-416: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

Schweregrad	Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Grad 1	2 (15,4)	10 (76,9)
Grad 2	9 (69,2)	3 (23,1)
Grad 3	2 (15,4)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	11 (84,6)	13 (100)
≥ 3	2 (15,4)	0 (0)
TOTAL	13 (100)	13 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-416 zeigt die systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC004 auf. In der Kohorte 1 und 3A konnten jeweils 13 systemisch allergische Reaktionen beobachtet werden, wovon in der Kohorte 1 insgesamt zwei Ereignisse als schwer eingestuft wurden (=Anaphylaxie). Keines dieser Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft.

Tabelle 4-417: Anzahl an Probanden mit mind. einer systemischen allergischen Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC004

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion, gesamte Studie		109	31
	Ja	7 (6,4)	5 (16,1)
	Nein	102 (93,6)	26 (83,9)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-417 ist der Anteil der Probanden dargestellt, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC004 aufzeigte. Bei 6,4 % der Patienten aus der Kohorte 1 wurde mind. eine systemisch allergische Reaktion festgestellt. In der Kohorte 3A wurde bei 16,1 % der Patienten mind. eine systemisch allergische Reaktion nachgewiesen.

Tabelle 4-418: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC004

Kausalität	Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Nicht behandlungsbedingt	5 (38,5)	2 (15,4)
Behandlungsbedingt	8 (61,5)	11 (84,6)
TOTAL	13 (100)	13 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-394 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC004. In der Kohorte 1 lagen 13 systemisch allergische Reaktionen vor, 61,5 % waren behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren es 13 systemisch allergische Reaktionen, wovon 84,6 % behandlungsbedingt waren.

Anaphylaktische Reaktion in der Studie ARC010

Tabelle 4-419: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	1 (100)	0 (0)	6 (54,5)	0 (0)	6 (60)	2 (100)	13 (59,1)	2 (100)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	5 (45,5)	0 (0)	4 (40)	0 (0)	9 (40,9)	0 (0)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (100)	0 (0)	11 (100)	0 (0)	10 (100)	2 (100)	22 (100)	2 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0	0 (0)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	11 (100)	0 (0)	10 (100)	2 (100)	22 (100)	2 (100)
Anteil an Probanden mit mind. einem Ereignis	1 (0,76)	0 (0)	9 (6,82)	0 (0)	8 (6,06)	1 (2,33)	16 (12,12)	1 (2,33)
RR (95 % KI)	0,992 (0,041-23,913)		6,286 (0,373-105,816)		2,6061 (0,3354-20,2471)		5,2121 (0,7119-38,1583)	

RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall.
Quelle: (145)

Da die von einer Erdnussallergie betroffenen Kinder und Jugendlichen in den Studien mit den Allergenen behandelt wurden, gegen die sie allergisch waren, waren UEs im Sinne von Hypersensitivitätsreaktionen (= allergische Reaktionen) insbesondere zu Beginn der Behandlung möglich. In der Tabelle 4-419 wird die Anzahl der aufgetretenen systemischen allergischen Reaktionen nach CTCAE Schweregrad dargestellt.

In der Dosissteigerungsphase lag der Anteil an Probanden mit mindestens einer systemisch allergischen Reaktion in der AR101-Gruppe bei 6,82 %. In der Placebo-Gruppe zeigte kein Patient eine systemisch allergische Reaktion in dieser Phase. Das relative Risiko auf das Erleiden einer systemischen allergischen Reaktion lag bei 6,286 (95 %- KI = [0,373,105,618]). In der Erhaltungsphase lag das relative Risiko bei 2,61 (95 %- KI = [0,3354; 20,2471]), allerdings nicht statistisch signifikant.

In der europäischen Studie ARC010 traten keine schweren systemischen allergischen Reaktionen auf, d. h. Anaphylaxien, auf.

Die detaillierten Analysen der in Tabelle 4-419 dargestellten Effektschätzer sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

- Studie gesamt: Tabelle 4-420,
- Initiale Aufdosierung: Tabelle 4-421,
- Dosissteigerung: Tabelle 4-422,
- Erhaltungsphase: Tabelle 4-423

Tabelle 4-420: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, gesamte Studie		132	43			
	Ja	16 (12,12)	1 (2,33)	0,098 (-0,004-0,1999)	5,7931 (0,7451-45,0401)	5,2121 (0,7119-38,1583)
	Nein	116 (87,88)	42 (97,67)			
	p*	0,0752		0,0002		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Tabelle 4-421: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, initiale Aufdosierung		132	43			
	Ja	1 (0,76)	0 (0)	0,0076 (-0,0184-0,0335)	-	0,992 (0,041-23,913)
	Nein	131 (99,24)	43 (100)			
	p*	1		0,0023		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Tabelle 4-422: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Dosissteigerung		132	43			
	Ja	9 (6,82)	0 (0)	0,0682 (-0,0078-0,1442)	-	6,286 (0,373-105,816)
	Nein	123 (93,18)	43 (100)			
	p*	0,115		0,0003		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Tabelle 4-423: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Erhaltungsphase		132	43			
	Ja	8 (6,06)	1 (2,33)	0,0374 (-0,0387-0,1134)	2,7097 (0,3291-22,3076)	2,6061 (0,3354-20,2471)
	Nein	124 (93,94)	42 (97,67)			
	p*	0,456		0,0015		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Tabelle 4-424: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht behandlungsbedingt	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)	2 (20)	2 (100)	3 (13,6)	2 (100)
Behandlungsbedingt	1 (100)	0 (0)	10 (90,9)	0 (0)	8 (80)	0 (0)	19 (86,4)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	11 (100)	0 (0)	10 (100)	2 (100)	22 (100)	2 (100)

Quelle: (145)

In der Tabelle 4-424 ist die Anzahl der behandlungsbedingten (treatment-related) systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC010 aufgezeigt. Während der Dosissteigerung traten 11 systemisch allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe auf, hiervon waren 90,9 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 10 systemisch allergische Reaktionen beobachtet, 8 davon behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm traten in Zusammenhang mit der Behandlung 2 systemische allergische Reaktionen in dieser Phase auf, alle nicht behandlungsbedingt.

Anaphylaktische Reaktion in der Studie ARC007

Tabelle 4-425: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	4 (100)	1 (100)	14 (36,8)	3 (37,5)	1 (33,3)	0 (0)	18 (40,9)	4 (44,4)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	20 (52,6)	5 (62,5)	2 (66,7)	0 (0)	22 (50)	5 (55,6)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	4 (10,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (9,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	4 (100)	1 (100)	34 (89,5)	8 (100)	3 (100)	0 (0)	40 (90,9)	9 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	4 (10,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (9,1)	0 (0)
TOTAL	4 (100)	1 (100)	38 (100)	8 (100)	3 (100)	0 (0)	44 (100)	9 (100)
Anteil an Probanden mit mind. einem Ereignis	4 (1,19)	1 (0,6)	32 (9,5)	8 (4,76)	3 (0,89)	0 (0)	36 (10,68)	9 (5,36)
RR (95 % KI)	1,5 (0,239-9,432)		1,912 (0,919-3,977		3,5 (0,182-67,37)		1,921 (0,964-3,828)	

RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall.
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-425 wird die Anzahl der aufgetretenen systemischen allergischen Reaktionen nach CTCAE in der Studie ARC007 dargestellt.

In der Dosissteigerungsphase lag der Anteil an Probanden mit mindestens einer systemisch allergischen Reaktion in der AR101-Gruppe bei 9,5 %. Vier der insgesamt 38 Reaktionen wurden dem Schweregrad 3 zugewiesen (=Anaphylaxie). In der Placebo-Gruppe zeigten 8 Patienten eine systemisch allergische Reaktion in dieser Phase.

Es lagen in der Studie ARC007 keine schwerwiegenden systemisch allergischen Reaktionen vor.

Die detaillierten Analysen der in Tabelle 4-425 dargestellten Effektschätzer sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

- Studie gesamt: Tabelle 4-426,
- Initiale Aufdosierung: Tabelle 4-427,
- Dosissteigerung: Tabelle 4-428,
- Erhaltungsphase: Tabelle 4-429

Tabelle 4-426: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, gesamte Studie		337	168			
	Ja	36 (10,68)	9 (5,36)	0,0533 (0,0005-0,106)	2,113 (0,9928-4,4968)	1,921 (0,964-3,828)
	Nein	301 (89,32)	159 (94,64)			
	p*	0,0478		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Tabelle 4-427: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, initiale Aufdosierung		337	168			
	Ja	4 (1,19)	1 (0,6)	0,0059 (-0,0124-0,0242)	2,006 (0,2225-18,0893)	1,5 (0,239-9,432)
	Nein	333 (98,81)	167 (99,4)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Tabelle 4-428: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Dosissteigerung		337	168			
	Ja	32 (9,5)	8 (4,76)	0,0473 (-0,0027-0,0973)	2,0984 (0,9447-4,6607)	1,912 (0,919-3,977
	Nein	305 (90,5)	160 (95,24)			
	p*	0,0635		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Tabelle 4-429: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der 300 mg täglich in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, 300 mg täglich		337	168			
	Ja	3 (0,89)	0 (0)	0,0089 (-0,0053-0,0231)	-	3,5 (0,182-67,37)
	Nein	334 (99,11)	168 (100)			
	p*	0,5542		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Tabelle 4-430: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht behandlungs-bedingt	0 (0)	1 (100)	5 (13,2)	7 (87,5)	0 (0)	0 (0)	4 (9,1)	8 (88,9)
Behandlungs-bedingt	4 (100)	0 (0)	33 (86,8)	1 (12,5)	3 (100)	0 (0)	40 (90,9)	1 (11,1)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
TOTAL	4 (100)	1 (100)	38 (100)	8 (100)	3 (100)	0 (0)	44 (100)	9 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-430 ist die Anzahl der behandlungsbedingten (treatment-related) systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC007 aufgezeigt. Während der Dosissteigerung traten 38 systemisch allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe auf, hiervon waren 86,8 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 8 solcher Reaktionen, eines davon war behandlungsbedingt.

Zusammenfassung der Operationalisierung Anaphylaktische Reaktionen

Bei einer Allergen-Immuntherapie wird dem Patienten das relevante Allergen verabreicht, gegen welches er allergisch ist. Es besteht daher ein natürliches Risiko für das Auftreten von Hypersensitivitäts-Reaktionen (=allergische Reaktionen) als Nebenwirkung der Behandlung, welche in Frequenz und Intensität im Laufe der Behandlung abnehmen. Eine systemische allergische Reaktion bzw. anaphylaktische Reaktion entspricht einer nicht lokal auf ein Organsystem beschränkten Manifestation der Erdnussallergie und kann potenziell lebensbedrohlich sein. Diese allergischen Reaktionen sind hochgradig patientenrelevant (2). Die Begriffe „systemische allergische Reaktion“ und „anaphylaktische Reaktion“ wurden synonym für Ereignisse von allergischen Reaktionen verwendet, die unabhängig vom Schweregrad mehr als ein Körpersystem betreffen. Schwere anaphylaktische Reaktionen als anaphylaktische Reaktionen des Stadiums 3 nach Muraro, et al. 2014 entsprechen einer Anaphylaxie (2, 9, 10).

In der Gesamtschau war der Anteil systemischer allergischer Reaktionen in der AR101-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe in allen Studien statistisch signifikant erhöht (s. Tabelle 4-431). In den Studien ARC003, ARC010 und ARC007 lag der Anteil an Probanden mit mindestens einer systemischen allergischen Reaktion in der AR101-Gruppe bei 14,5 %, 12,1 % bzw. 10,7 %, im Placebo Arm bei 3,2 %, 2,3 % bzw. 5,4 %. Bei Betrachtung der Erhaltungsphase als späte Studienphase reduzierte sich der entsprechende Anteil auf 7,3 % bzw. 6,1 % in der AR101-Gruppe und 1,6 % bzw. 2,3 % in der Placebo-Gruppe in den Studien ARC003 und ARC010. In der Studie ARC007 wurde nur die Dosissteigerungsphase untersucht. Der Großteil der systemischen allergischen Reaktionen war mild oder moderat und gut behandelbar. Eine Anaphylaxie als schwere anaphylaktische Reaktion trat nur selten auf. In der gesamten Studie ARC003 trat im AR101-Studienarm bei 372 Probanden im Verlauf eines Behandlungsjahres insgesamt eine Anaphylaxie auf, in der Studie ARC007 waren es vier Anaphylaxien bei 337 Probanden. In der offenen ARC003-Folgestudie ARC004 traten in der kürzer behandelten Kohorte 1 insgesamt zwei Anaphylaxien auf. In der europäischen Studie ARC010 trat bei keinem mit AR101-behandelten Patienten eine Anaphylaxie auf.

Tabelle 4-431: Zusammenfassung der Operationalisierung Anaphylaktische Reaktionen über alle Studien

	Studie gesamt				*Erhaltungsphase (Maintenance only)*			
Anaphylaktische Reaktion Patienten mit mind. 1 Ereignis	**AR101 n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**	**AR101 n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
ARC003	54 (14,25)	4 (3,23)	4,4167 (1,632- 11,96)	0,0009	27 (7,26)	2 (1,61)	4,5 (1,0857-18,652)	0,0203
ARC004 Kohorte 1 (28 Wochen) Kohorte 3A (56 Wochen)	 7 (6,4) 5 (16,1)	 -	 -	 -	 -	 -	 -	 -
ARC010	16 (12,12)	1 (2,33)	5,2121 (0,712-38,158)	0,0752	8 (6,06)	1 (2,33)	2,6061 (0,335-20,247)	0,456
ARC007	36 (10,68)	9 (5,36)	1,921 (0,964-3,828)	0,0478	-	-	-	-
Quellen: (143-145, 149)								

Gastrointestinale Symptome in der Studie ARC003

Tabelle 4-432: Anzahl der TEAEs mit gastrointestinalen Symptomen der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schwergrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	265 (92,3)	23 (79,3)	5563 (94,1)	334 (92,8)	1778 (97,6)	96 (86,5)	7606 (94,9)	453 (90,6)
Grad 2	22 (7,7)	6 (20,7)	341 (5,8)	334 (92,8)	43 (2,4)	15 (13,5)	406 (5,1)	46 (9,2)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	6 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	6 (0,1)	1 (0,2)
Grad 4 und 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	287 (100)	29 (100)	5904 (99,9)	359 (99,7)	1821 (100)	111 (100)	8012 (99,9)	499 (99,8)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	6 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	6 (0,1)	1 (0,2)
TOTAL	287 (100)	29 (100)	5910 (100)	360 (100)	1821 (100)	111 (100)	8018 (100)	500 (100)
Anteil an Probanden mit mind. einem Ereignis	130 (34,95)	17 (13,71)	301 (80,91)	73 (58,87)	160 (43,01)	43 (34,68)	319 (85,75)	86 (69,35)
RR (95 % KI)	2,549 (1,6046-4,0493)		1,3744 (1,1769-1,6051)		1,2403 (0,9483-1,6222)		1,2364 (1,0921-1,3998)	

RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall.
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-432 wird die Anzahl der gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus der Studie ARC003 gezeigt. Während der initialen Aufdosierung lag der Anteil an Probanden mit mind. einem Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome bei 34,95 % in der AR101-Gruppe im Placebo-Arm lag er bei 13,71 %. In der Dosissteigerung wurde ein Anteil an Probanden aus dem AR101-Arm mit mind. einem Ereignis von 80,91 % erfasst, im Placebo-Arm waren es 58,87 %. Das relative Risiko in Bezug auf gastrointestinale Symptome lag in dieser Phase statistisch signifikant bei 1,3744 (95 %- KI = 1,1769-1,6051]). Bei Betrachtung der Erhaltungsphase lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt, sondern lediglich eine numerische Überlegenheit des Kontrollarms vor 1,2403 (95 %- KI = 0,9483-1,6222).

Es wurden im AR101-Arm sechs schwere TEAE in Zusammenhang mit gastrointestinalen Symptomen beobachtet. Das entspricht einem Anteil von 0,1 % an allen 5904 aufgetretenen Ereignissen. Im Placebo-Arm trat lediglich ein derartiges Ereignis auf, das entspricht einem Anteil von 0,3 % der 360 insgesamt aufgetretenen Ereignisse.

Die detaillierten Analysen der in Tabelle 4-432 dargestellten Effektschätzer sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

- Studie gesamt: Tabelle 4-433,
- Initiale Aufdosierung: Tabelle 4-434,
- Dosissteigerung: Tabelle 4-435,

- Erhaltungsphase: Tabelle 4-436

Tabelle 4-433: Anteil an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		372	124			
	Ja	319 (85,75)	86 (69,35)	0,164 (0,0853-0,2426)	2,6595 (1,6459-4,2974)	1,2364 (1,0921-1,3998)
	Nein	53 (14,25)	38 (30,65)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-434 Anteil an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Gastrointestinale Symptome, initiale Aufdosierung		372	124			
	Ja	130 (34,95)	17 (13,71)	0,2124 (0,1196-0,3052)	3,3811 (1,9423-5,8859)	2,549 (1,6046-4,0493)
	Nein	242 (65,05)	107 (86,29)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-435: Anteil an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Gastrointestinale Symptome, Dosissteigerung		372	124			
	Ja	301 (80,91)	73 (58,87)	0,2204 (0,1329-0,308)	2,9618 (1,9049-4,6051)	1,3744 (1,1769-1,6051)
	Nein	71 (19,09)	51 (41,13)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-436: Anteil an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Gastrointestinale Symptome, Erhaltungsphase		372	124			
	Ja	160 (43,01)	43 (34,68)	0,0833 (-0,0166-0,1833)	1,4217 (0,9314-2,1701)	1,2403 (0,9483-1,6222)
	Nein	212 (56,99)	81 (65,32)			
	p*	0,1022		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-437: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht behandlungs-bedingt	11 (3,8)	4 (13,8)	676 (11,4)	170 (47,2)	291 (16)	72 (64,9)	978 (12,2)	246 (49,2)

Kausalität	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Behandlungs-bedingt	276 (96,2)	25 (86,2)	5234 (88,6)	170 (47,2)	1530 (84)	39 (35,1)	7040 (87,8)	254 (50,8)
TOTAL	287 (100)	29 (100)	5910 (100)	360 (100)	1821 (100)	111 (100)	8018 (100)	500 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-437 ist die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus der Studie ARC003 dargestellt. Während er Dosissteigerung zeigten sich in der AR101-Gruppe 5910 gastrointestinale Symptome, hiervon waren 88,6 % behandlungsbedingt und 11,4 % nicht behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden in dieser Phase 360 gastrointestinale Symptome festgestellt. Hiervon waren 47,2 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden in der AR101-Gruppe 1821 gastrointestinale Symptome beobachtet, 84 % davon waren behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden in dieser Phase 35,1 % der 111 festgestellten gastrointestinalen Symptome als behandlungsbedingt erachtet.

Gastrointestinale Symptome in der Studie ARC004

Tabelle 4-438: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

Schweregrad	Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Grad 1	485 (98,2)	130 (97,7)
Grad 2	9 (1,8)	3 (2,3)
Grad 3	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	494 (100)	133 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)
TOTAL	494 (100)	133 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-438 wird die Anzahl der gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus der Studie ARC004 aufgeführt. 494 gastrointestinale Symptome wurden in der Kohorte 1 innerhalb von 28 Wochen beobachtet, 133 waren es in der Kohorte 3A in 56 Wochen. In beiden Kohorten lag der Anteil an milden Reaktionen bei über 97 %, die übrigen Reaktionen waren moderat. Es traten keine schweren oder schwerwiegenden gastrointestinalen Reaktionen auf.

Tabelle 4-439: Anzahl an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamte Studienphase der Studie ARC004

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		109	31
	Ja	48 (44)	18 (58,1)
	Nein	61 (56)	13 (41,9)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-439 zeigt die Anzahl an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamte Studienphase der Studie ARC004 an. In der Kohorte 1 wiesen 44 % der Patienten mind. eine UE mit gastrointestinalen Symptomen auf, in der Kohorte 3A war dieser Anteil bei 58,1 % der Patienten.

Tabelle 4-440: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus der Studie ARC004

Kausalität	Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Nicht behandlungsbedingt	188 (38,1)	68 (51,1)
Behandlungsbedingt	306 (61,9)	65 (48,9)
TOTAL	494 (100)	133 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-394 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC004. In der Kohorte 1 traten 494 Reaktionen auf, 61,9 % waren behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren es 133 derartige Ereignisse, wovon 48,9 % behandlungsbedingt waren.

Gastrointestinale Symptome in der Studie ARC010

Tabelle 4-441: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	116 (88,5)	18 (100)	2520 (96,4)	235 (95,9)	690 (97,9)	42 (100)	3323 (96,4)	290 (96,7)
Grad 2	15 (11,5)	0 (0)	93 (3,6)	10 (4,1)	15 (2,1)	0 (0)	122 (3,5)	10 (3,3)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)
Grad 4 und 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	131 (100)	18 (100)	2613 (99,9)	245 (100)	705 (100)	42 (100)	3445 (99,9)	300 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)
TOTAL	131 (100)	18 (100)	2615 (100)	245 (100)	705 (100)	42 (100)	3447 (100)	300 (100)
Anteil an Probanden mit mind. einem Ereignis	48 (36,36)	9 (20,93)	110 (83,33)	30 (69,77)	65 (49,24)	13 (30,23)	122 (92,42)	33 (76,74)
RR (95 % KI)	1,7374 (0,9316-3,2401)		1,1944 (0,9672-1,4751)		1,6288 (1,0019-2,648)		1,2043 (1,0144-1,4298)	

RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall.
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-441 wird die Anzahl der gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus der Studie ARC010 dargestellt. Während der initialen Aufdosierung lag der Anteil an Probanden mit mind. einem TEAE mit gastrointestinalen Symptomen bei 36,36 % in der AR101-Gruppe, im Placebo-Arm lag er bei 20,93 %. In der Dosissteigerung wurde ein Anteil an Probanden aus dem AR101-Arm mit mind. einem Ereignis von 83,33 % nachgewiesen, im Placebo-Arm waren es 69,77 %. Während der Erhaltungsphase wurden bei 49,24 % der Patienten aus der AR101-Gruppe mind. einmal gastrointestinale Symptome festgestellt, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 30,23 %. Das relative Risiko mindestens ein TEAE mit gastrointestinalen Symptomen zu erleiden war in der AR101-Gruppe insgesamt um etwa 20 % erhöht (RR 1,2043, 95 %- KI: [1,0144-1,4298). In der gesamten Studie traten lediglich zwei schwere TEAEs mit gastrointestinalen Symptomen auf, beide in der Dosissteigerungsphase der mit AR101 behandelten Patienten. Das entspricht einem Anteil von 0,1 % an allen aufgetretenen Ereignissen, der Großteil war dementsprechend mild (über 96 %) und moderat. Es konnten keine schwerwiegenden gastrointestinalen Symptome in der Studie ARC010 nachgewiesen werden.

Die detaillierten Analysen der in Tabelle 4-441 dargestellten Effektschätzer sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

- Studie gesamt: Tabelle 4-442,
- Initiale Aufdosierung: Tabelle 4-443,

- Dosissteigerung: Tabelle 4-444,
- Erhaltungsphase: Tabelle 4-445

Tabelle 4-442: Anteil an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		132	43			
	Ja	122 (92,42)	33 (76,74)	0,1568 (0,0473-0,2663)	3,697 (1,4195-9,6281)	1,2043 (1,0144-1,4298)
	Nein	10 (7,58)	10 (23,26)			
	p*	0,0105		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Tabelle 4-443: Anteil an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Gastrointestinale Symptome, initiale Aufdosierung		132	43			
	Ja	48 (36,36)	9 (20,93)	0,1543 (-0,0069-0,3156)	2,1587 (0,9547-4,881)	1,7374 (0,9316-3,2401)
	Nein	84 (63,64)	34 (79,07)			
	p*	0,0607		0,0002		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Tabelle 4-444: Anteil an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Gastrointestinale Symptome, Dosissteigerung		132	43			
	Ja	110 (83,33)	30 (69,77)	0,1357 (-0,002-0,2733)	2,1667 (0,9778-4,8011)	1,1944 (0,9672-1,4751)
	Nein	22 (16,67)	13 (30,23)			
	p*	0,0534		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Tabelle 4-445: Anteil an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Gastrointestinale Symptome, Erhaltungsphase		132	43			
	Ja	65 (49,24)	13 (30,23)	0,1901 (0,019-0,3612)	2,2388 (1,0737-4,6682)	1,6288 (1,0019-2,648)
	Nein	67 (50,76)	30 (69,77)			
	p*	0,0294		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Tabelle 4-446: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht behandlungs-bedingt	9 (6,9)	1 (5,6)	301 (11,5)	111 (45,3)	100 (14,2)	32 (76,2)	407 (11,8)	141 (47)
Behandlungs-bedingt	122 (93,1)	17 (94,4)	2314 (88,5)	134 (54,7)	605 (85,8)	10 (23,8)	3040 (88,2)	159 (53)
TOTAL	131 (100)	18 (100)	2615 (100)	245 (100)	705 (100)	42 (100)	3447 (100)	300 (100)

Quelle: (145)

Die Tabelle 4-446 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus der Studie ARC003. Während der Dosissteigerung zeigten sich in der AR101-Gruppe 2615 TEAEs mit gastrointestinalen Symptomen, hiervon waren 88,5 % behandlungsbedingt und 11,5 % nicht behandlungsbedingt. In der Placebogruppe wurden in dieser Phase 245 gastrointestinale Symptome festgestellt. Hiervon waren 54,7 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden in der AR101-Gruppe 705 gastrointestinale Symptome beobachtet, 85,8 % davon waren behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden in dieser Phase 42 gastrointestinale Symptome nachgewiesen, 23,8 % davon waren behandlungsbedingt.

Gastrointestinale Symptome in der Studie ARC007

Tabelle 4-447: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	221 (94,4)	31 (96,9)	4574 (93,7)	364 (95,3)	152 (96,8)	11 (84,6)	4947 (93,9)	406 (95,1)
Grad 2	13 (5,6)	1 (3,1)	297 (6,1)	18 (4,7)	5 (3,2)	2 (15,4)	315 (6)	21 (4,9)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	8 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (0,2)	0 (0)
Grad 4 und 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	234 (100)	32 (100)	4871 (99,8)	382 (100)	157 (100)	13 (100)	5262 (99,8)	427 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	8 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (0,2)	0 (0)
TOTAL	234 (100)	32 (100)	4879 (100)	382 (100)	157 (100)	13 (100)	5270 (100)	427 (100)
Anteil an Probanden mit mind. einem Ereignis	124 (36,8)	22 (13,1)	282 (83,68)	89 (52,98)	56 (16,62)	10 (5,95)	296 (87,83)	96 (57,14)
RR (95 % KI)	2,8098 (1,8574-4,2505)		1,5796 (1,3595-1,8353)		2,7917 (1,4619-5,331)		1,5371 (1,3405-1,7625)	

RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall.
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-447 wird die Anzahl der TEAEs mit gastrointestinalen Symptomen bei den Patienten aus der Studie ARC010 dargestellt. Während der initialen Aufdosierung lag der Anteil an Probanden mit mind. einem derartigen Ereignis bei 36,8 % in der AR101-Gruppe, im Placebo-Arm lag er bei 13,1 %. In der Dosissteigerung wurde ein Anteil an Probanden aus dem AR101-Arm mit mind. einem Ereignis von 83,68 % nachgewiesen, im Placebo-Arm waren es 52,98 %. Während der Erhaltungsphase sank die Anzahl an Probanden mit mind. einem Ereignis bezüglich der gastrointestinalen Symptome auf 16,62 % in der AR101-Gruppe, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 5,95 %. Das relative Risiko mind. ein TEAE mit gastrointestinalen Symptomen zu erleiden war für die AR101-Gruppe statistisch signifikant erhöht (RR: 1,5371, 95%-KI: [1,3405-1,7625]).

Es wurden im AR101-Arm acht schwere TEAEs mit gastrointestinalen Symptomen beobachtet. Alle Ereignisse traten in der Dosissteigerungsphase auf und entsprechen einem Anteil von 0,2 % an der Gesamtanzahl an Ereignissen. Dementsprechend war der Großteil der TEAEs mit gastrointestinalen Symptomen mild oder moderat. Es traten hierbei keine schwerwiegenden gastrointestinalen Symptome auf.

Die detaillierten Analysen der in Tabelle 4-447 dargestellten Effektschätzer sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

- Studie gesamt: Tabelle 4-448,
- Initiale Aufdosierung: Tabelle 4-449,
- Dosissteigerung: Tabelle 4-450,
- Erhaltungsphase: Tabelle 4-451

Tabelle 4-448: Anteil an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studie der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		337	168			
	Ja	296 (87,83)	96 (57,14)	0,3069 (0,2298-0,3841)	5,4146 (3,462-8,4686)	1,5371 (1,3405-1,7625)
	Nein	41 (12,17)	72 (42,86)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Tabelle 4-449 Anteil an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Gastrointestinale Symptome, initiale Aufdosierung		337	168			
	Ja	124 (36,8)	22 (13,1)	0,237 (0,1531-0,3209)	3,8634 (2,3434-6,3693)	2,8098 (1,8574-4,2505)
	Nein	213 (63,2)	146 (86,9)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Tabelle 4-450: Anteil an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerungsphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Gastrointestinale Symptome, Dosissteigerung		337	168			
	Ja	282 (83,68)	89 (52,98)	0,307 (0,2253-0,3888)	4,5512 (2,9944-6,9173)	1,5796 (1,3595-1,8353)
	Nein	55 (16,32)	79 (47,02)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Tabelle 4-451: Anteil an Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen während der 300 mg täglich in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Gastrointestinale Symptome, Erhaltungsphase		337	168			
	Ja	56 (16,62)	10 (5,95)	0,1066 (0,0443-0,169)	3,1488 (1,5628-6,3441)	2,7917 (1,4619-5,331)
	Nein	281 (83,38)	158 (94,05)			
	p*	0,0008		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Tabelle 4-452: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht behandlungs-bedingt	10 (4,3)	7 (21,9)	520 (10,7)	140 (36,6)	20 (12,7)	8 (61,5)	550 (10,4)	155 (36,3)
Behandlungs-bedingt	224 (95,7)	25 (78,1)	4359 (89,3)	242 (63,4)	137 (87,3)	5 (38,5)	4720 (89,6)	272 (63,7)
TOTAL	234 (100)	32 (100)	4879 (100)	382 (100)	157 (100)	13 (100)	5270 (100)	427 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-452 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus der Studie ARC007 auf. Während er Dosissteigerung zeigten sich in der AR101-Gruppe 4879 gastrointestinale Symptome, hiervon waren 89,3 % behandlungsbedingt. In der Placebogruppe wurden in dieser Phase 382 gastrointestinale Symptome festgestellt. Hiervon waren 63,4 % behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden in der AR101-Gruppe 157 gastrointestinale Symptome beobachtet, 87,3 % davon waren behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden in dieser Phase 13 gastrointestinale Symptome nachgewiesen, 38,5 % davon waren behandlungsbedingt.

Zusammenfassung der Operationalisierung Gastrointestinale Symptome

Bei einer Allergen-Immuntherapie wird dem Patienten das relevante Allergen verabreicht, gegen welches er allergisch ist. Es besteht daher ein natürliches Risiko für das Auftreten von Hypersensitivitäts-Reaktionen (=allergische Reaktionen) als Nebenwirkung der Behandlung, welche in Frequenz und Intensität im Laufe der Behandlung abnehmen. Obwohl Nahrungsmittelallergiker nicht nur durch orale Aufnahme, sondern auch durch Exposition des Allergens z.B. über Hautkontakt allergisch reagieren können (85), wird AR101 lediglich oral verabreicht – dem natürlichsten Weg der Aufnahme eines Nahrungsmittelallergens. Daher ist das Auftreten von UEs mit gastrointestinalen Symptomen bei Einnahme der Studienmedikation von besonderem Interesse.

In der Gesamtschau war der Anteil an Probanden mit unerwünschten Ereignissen mit gastrointestinalen Symptomen in der AR101-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht (siehe Tabelle 4-453). In den Studien ARC003, ARC010 und ARC007 lag der Anteil an Probanden mit einem derartigen Ereignis in der AR101-Gruppe bei 85,75 %, 92,4 % bzw. 87,8 %, im Placebo Arm bei 69,35 %, 76,7 % bzw. 57,1 %. Bei Betrachtung der Erhaltungsphase als späte Studienphase reduzierte sich der entsprechende Anteil auf 43,01 % bzw. 49,2 % in der AR101-Gruppe und 34,68 % bzw. 30,2 % in der Placebo-Gruppe in den Studien ARC003 und ARC010. TEAEs mit schweren gastrointestinalen Symptomen traten selten auf. In den Studie ARC003, ARC010 und ARC007 lag der Anteil an schweren Ereignissen bei 0,1 - 0,2 %, die überwiegende Mehrheit aller Ereignisse wurde als mild (etwa 93 - 97 %) und moderat (etwa 3 - 7 %) eingestuft. In der ARC003-Folgestudie ARC004 trat kein schweres TEAE mit gastrointestinalen Symptomen auf.

Tabelle 4-453: Zusammenfassung der Operationalisierung Gastrointestinale Symptome über alle Studien

	Studie gesamt				***Erhaltungsphase (Maintenance only)***			
Gastrointestinale Symptome Patienten mit mind. 1 Ereignis	**AR101 n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**	**AR101 n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
ARC003	319 (85,75)	86 (69,35)	1,2364 (1,0921-1,3998)	<0,0001	160 (43,01)	43 (34,68)	1,2403 (0,9483-1,6222)	0,1022
ARC004 Kohorte 1 (28 Wochen) Kohorte 3A (56 Wochen)	 48 (44,04) 18 (58,06)	 -	 -	 -	 -	 -	 -	 -
ARC010	122 (92,42)	33 (76,74)	1,2043 (1,0144-1,4298)	0,0105	65 (49,24)	13 (30,23)	1,6288 (1,0019-2,648)	0,0294
ARC007	296 (87,83)	96 (57,14)	1,5371 (1,3405-1,7625)	<0,0001	-	-	-	-
Quellen: (143-145, 149)								

Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003

Tabelle 4-454: Zusammenfassung der unter der Behandlung auftretenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)	AR101 (N = 366)	Placebo (N = 123)	AR101 (N = 310)	Placebo (N = 118)	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)
Anzahl an Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	1	1	68	30	37	25	106	56
Probanden mit einer allergischen Reaktion in Zusammenhang mit irgendeinem Nahrungsmittel-Allergen	1 (0,3%)	1 (0,8%)	54 (14,8%)	25 (20,3%)	32 (10,3%)	24 (20,3%)	77 (20,7%)	40 (32,3%)
1 allergische Reaktion	1 (0,3%)	1 (0,8%)	42 (11,5%)	20 (16,3%)	27 (8,7%)	23 (19,5%)	58 (15,6%)	26 (21,0%)
2 allergische Reaktionen	0	0	10 (2,7%)	5 (4,1%)	5 (1,6%)	1 (0,8%)	12 (3,2%)	13 (10,5%)
3 allergische Reaktionen	0	0	2 (0,5%)	0	0	0	4 (1,1%)	0
4 allergische Reaktionen	0	0	0	0	0	0	3 (0,8%)	1 (0,8%)
Probanden mit einer allergischen Reaktion in Zusammenhang mit Erdnuss-Allergenen	1 (0,3%)	0	21 (5,7%)	10 (8,1%)	11 (3,5%)	6 (5,1%)	33 (8,9%)	15 (12,1%)
1 allergische Reaktion	1 (0,3%)	0	20 (5,5%)	9 (7,3%)	11 (3,5%)	6 (5,1%)	32 (8,6%)	13 (10,5%)
2 allergische Reaktionen	0	0	1 (0,3%)	1 (0,8%)	0	0	1 (0,3%)	2 (1,6%)
Probanden mit einer allergischen Reaktion ohne Zusammenhang mit Erdnuss-Allergenen	0	1 (0,8%)	35 (9,6%)	16 (13,0%)	23 (7,4%)	18 (15,3%)	50 (13,4%)	28 (22,6%)
1 allergische Reaktion	0	1 (0,8%)	26 (7,1%)	13 (10,6%)	20 (6,5%)	17 (14,4%)	35 (9,4%)	18 (14,5%)
2 allergische Reaktionen	0	0	7 (1,9%)	3 (2,4%)	3 (1,0%)	1 (0,8%)	9 (2,4%)	9 (7,3%)
3 allergische Reaktionen	0	0	2 (0,5%)	0	0	0	5 (1,3%)	1 (0,8%)
4 allergische Reaktionen	0	0	0	0	0	0	1 (0,3%)	0

Probanden mit einer Nahrungsmittelallergie-Exposition, die als schwerwiegend eingestuft wurde	0	0	0	0	0	0	0	0
Probanden mit einer Nahrungsmittelallergie-Exposition, die eine Behandlung erforderte	1 (0,3%)	0	46 (12,6%)	20 (16,3%)	21 (6,8%)	20 (16,9%)	62 (16,7%)	33 (26,6%)
Probanden mit einer Nahrungsmittelallergie-Exposition, die einen ungeplanten Besuch im Studienzentrum erforderte	0	0	4 (1,1%)	1 (0,8%)	1 (0,3%)	0	5 (1,3%)	1 (0,8%)
Die Nenner für die Prozentzahlen basierten auf der Anzahl der Patienten innerhalb jeder Behandlungsgruppe, die während des entsprechenden Studienzeitraums einem Risiko ausgesetzt waren. Quelle: (4)								

Die Tabelle 4-454 stellt eine Zusammenfassung der unter der Behandlung auftretenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003 dar. Insgesamt war die versehentliche Exposition gegenüber Lebensmittelallergenen in der AR101-Gruppe niedriger als in der Placebo-Gruppe. Der Anteil Probanden mit mindestens einer unbeabsichtigten Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen sank in der AR101-Gruppe von etwa 15 % während der Dosissteigerung auf etwa 10 % während der Erhaltungstherapie, in der Placebo-Gruppe war dieser Anteil bei etwa 20 % über beide Phasen konstant. In der Population hatten 77 (20,7 %) der mit AR101 behandelten Patienten insgesamt 106 versehentliche Lebensmittelallergen-Expositionen und 40 (32,3 %) der mit Placebo behandelten Patienten insgesamt 56 versehentliche Lebensmittelallergen-Expositionen:

Während der Dosissteigerung hatten 14,8 % der mit AR101 behandelten Patienten und 20,3 % der mit Placebo behandelten Patienten eine oder mehrere versehentliche Expositionen mit Lebensmittelallergenen: 5,7 % Erdnuss und 9,6 % Nicht-Erdnuss (AR101) und 8,1 % Erdnuss und 13,0 % Nicht-Erdnuss (Placebo). Die meisten Patienten mit versehentlicher Exposition benötigten eine Behandlung (46 von 54 [85,2 %] AR101 und 20 von 25 [80,0 %] Placebo).

Während der Erhaltungstherapie hatten 10,3 % der mit AR101 behandelten Patienten und 20,3 % der mit Placebo behandelten Patienten eine oder mehrere Lebensmittelallergen-Expositionen: 3,5 % Erdnuss und 7,4 % Nicht-Erdnuss (AR101) und 5,1 % Erdnuss und 15,3 % Nicht-Erdnuss (Placebo). In Bezug auf eine notwendige Behandlung nach versehentlicher Exposition war der Anteil in der Placebo-Gruppe über beide Studienphasen konstant bei etwa 80 - 85 %, in der AR101-Gruppe sank der Anteil von 85 % in der Dosissteigerungsphase auf etwa 65 % in der Erhaltungsphase (21 von 32 [65,6 %] AR101 und 20 von 24 [83,3 %] Placebo).

Tabelle 4-455: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 aufgeteilt nach Auslöser

Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Ja	1 (100)	1 (100)	68 (100)	30 (100)	37 (100)	25 (100)	106 (100)	56 (100)
TOTAL	1 (100)	1 (100)	68 (100)	30 (100)	37 (100)	25 (100)	106 (100)	56 (100)
Anteil an Probanden mit mind. einem Ereignis	1 (0,27)	1 (0,81)	54 (14,52)	25 (20,16)	32 (8,6)	24 (19,35)	77 (20,7)	40 (32,26)
RR (95 % KI)	0,3333 (0,021-5,2896)		0,72 (0,4691-1,105)		0,4444 (0,2726-0,7245)		0,6417 (0,4643-0,8867)	

RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall.
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-455 werden die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten aus der Studie ARC003 gezeigt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 68 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe festgestellt. Der Anteil der Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen lag hier bei 14,52 %. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 20,16 %. Das relative Risiko zeigte sich hier statistisch nicht signifikant. Es zeigten sich 37 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase bei den Patienten aus dem AR101-Arm, der Anteil der Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen lag bei 8,6 %. Im Placebo-Arm lag dieser Wert bei 19,35 %. Das relative Risiko mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen aufzuweisen, lag bei den Patienten aus der AR101-Gruppe im Vergleich bei 0,44 (95 %- KI = [0,2726; 0,7245]).

In beiden Behandlungsarmen wurden keine schwerwiegenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen beobachtet.

Die detaillierten Analysen der in Tabelle 4-455 dargestellten Effektschätzer sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

- Studie gesamt: Tabelle 4-456,
- Initiale Aufdosierung: Tabelle 4-457,
- Dosissteigerung: Tabelle 4-458,
- Erhaltungsphase: Tabelle 4-459

Tabelle 4-456: Anteil an Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamte Studie		372	124			
	Ja	77 (20,7)	40 (32,26)	-0,1156 (-0,2019- -0,0293)	0,5481 (0,3487- 0,8617)	0,6417 (0,4643- 0,8867)
	Nein	295 (79,3)	84 (67,74)			
	p*	0,0086		0,2349		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-457: Anteil an Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, initiale Aufdosierung		372	124			
	Ja	1 (0,27)	1 (0,81)	-0,0054 (-0,0183- 0,0075)	0,3315 (0,0206- 5,3403)	0,3333 (0,021- 5,2896)
	Nein	371 (99,73)	123 (99,19)			
	p*	0,4379		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-458: Anteil an Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		372	124			
	Ja	54 (14,52)	25 (20,16)	-0,0565 (-0,1308-0,0179)	0,6725 (0,3978-1,1368)	0,72 (0,4691-1,105)
	Nein	318 (85,48)	99 (79,84)			
	p*	0,1368		0,0167		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-459: Anteil an Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Erhaltungsphase		372	124			
	Ja	32 (8,6)	24 (19,35)	-0,1075 (-0,1718--0,0432)	0,3922 (0,2208-0,6964)	0,4444 (0,2726-0,7245)
	Nein	340 (91,4)	100 (80,65)			
	p*	0,0011		0,1465		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC004

Tabelle 4-460: Zusammenfassung der unter der Behandlung auftretenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen aus der Studie ARC004

	Kohorte 1 (N = 109)	Kohorte 3A (N = 31)
Probanden mit einer allergischen Reaktion in Zusammenhang mit irgendeinem Nahrungsmittel-Allergen	15 (13,8 %)	7 (22,6 %)
1 allergische Reaktion	13 (11,9 %)	5 (16,1 %)
2 allergische Reaktionen	2 (1,8 %)	1 (3,2 %)
3 allergische Reaktionen	0	1 (3,2 %)
Probanden mit einer allergischen Reaktion in Zusammenhang mit Erdnuss-Allergenen	7 (6,4 %)	6 (19,4 %)
1 allergische Reaktion	6 (5,5 %)	5 (16,1 %)
2 allergische Reaktionen	1 (0,9 %)	0
3 allergische Reaktionen	0	1 (3,2 %)
Probanden mit einer allergischen Reaktion ohne Zusammenhang mit Erdnuss-Allergenen	8 (7,3 %)	2 (6,5 %)
1 allergische Reaktion	7 (6,4 %)	2 (6,5 %)
2 allergische Reaktionen	1 (0,9 %)	0
TESAE	0	0
TEAE, welche behandlungsbedürftig waren	11 (10,1 %)	3 (9,7 %)
TEAE, welche mit Adrenalin behandelt wurden	4 (3,7 %)	1 (3,2 %)
Anzahl an Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	17	10
Anzahl der erdnussbedingten Expositionen	8	8
Anzahl der nicht erdnussbedingten Expositionen	9	2

Nenner für die Prozentzahlen basierten auf der Anzahl der Patienten innerhalb jeder Behandlungsgruppe, die während des entsprechenden Studienzeitraums einem Risiko ausgesetzt waren.
Die Anzahl der Probanden mit jeglicher Lebensmittelallergen-Exposition ist höher als die Anzahl der Probanden mit mindestens einem behandlungsbedingten unerwünschten Ereignis in Verbindung mit einer Lebensmittelallergen-Exposition durch ein Nicht-Studienprodukt, da die Probanden möglicherweise keine Reaktion oder Symptome auf die Lebensmittelallergen-Exposition hatten.
TEAE: unerwünschte Ereignisse; TESAE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Quelle: (7)

In der Tabelle 4-460 sind die der unter der Behandlung auftretenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen aus den Kohorten 1 und 3A der Studie ARC004 aufgezeigt. 13,8 % der Patienten aus der Kohorte 1 sowie 22,6 % der Kohorte 3A wiesen mindestens eine versehentliche Exposition auf. Erdnussbedingt waren diese bei 6,4 % der Patienten aus der Kohorte 1 und 3,2 % der Kohorte 3A. Es lagen in beiden Kohorten keine schwerwiegenden versehentlichen Expositionen vor. Bei 10,1 % der Patienten aus der Kohorte 1 und 9,7 % der Kohorte 3A war eine Behandlung erforderlich.

Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC010

Tabelle 4-461: Zusammenfassung der unter der Behandlung auftretenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen aus der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101 (N = 132)	Placebo (N = 43)	AR101 (N = 125)	Placebo (N = 43)	AR101 (N = 108)	Placebo (N = 41)	AR101 (N = 132)	Placebo (N = 43)
Anzahl an Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	1	1	26	12	5 [1]	4	32	17
Probanden mit einer allergischen Reaktion in Zusammenhang mit irgendeinem Nahrungsmittel-Allergen	1 (0,8%)	1 (2,3%)	15 (12,0%)	7 (16,3%)	5 (4,6%)	4 (9,8%)	18 (13,6%)	9 (20,9%)
1 allergische Reaktion	1 (0,8%)	1 (2,3%)	10 (8,0%)	3 (7,0%)	5 (4,6%)	4 (9,8%)	10 (7,6%)	3 (7,0%)
2 allergische Reaktionen	0	0	3 (82,4%)	3 (7,0%)	0	0	6 (4,5%)	4 (9,3%)
3 allergische Reaktionen	0	0	1 (0,8%)	1 (2,3%)	0	0	1 (0,8%)	2 (4,7%)
4 allergische Reaktionen	0	0	1 (0,8%) [2]	0	0	0	1 (0,8%)	0
Probanden mit einer allergischen Reaktion in Zusammenhang mit Erdnuss-Allergenen	0	0	3 (2,4%)	2 (4,7%)	1 (0,9%)	0	3 (2,3%)	2 (4,7%)
1 allergische Reaktion	0	0	3 (2,4%)	1 (2,3%)	1 (0,9%)	0	2 (1,5%)	1 (2,3%)
2 allergische Reaktionen	0	0	0	0	0	0	1 (0,8%)	0
3 allergische Reaktionen	0	0	0	1 (2,3%)	0	0	0	1 (2,3%)
Probanden mit einer allergischen Reaktion ohne Zusammenhang mit Erdnuss-Allergenen	1 (0,8%)	0	12 (9,6%)	6 (14,0%)	4 (3,7%)	0	15 (11,4%)	8 (18,6%)
1 allergische Reaktion	1 (0,8%)	1 (2,3%)	7 (5,6%)	4 (9,3%)	4 (3,7%)	4 (9,8%)	8 (6,1%)	4 (9,3%)
2 allergische Reaktionen	0	0	3 (2,4%)	2 (4,7%)	0	0	5 (3,8%)	3 (7,0%)
3 allergische Reaktionen	0	0	1 (0,8%)	0	0	0	1 (0,8%)	1 (2,3%)
4 oder mehr allergische Reaktionen	0	0	1 (0,8%) [2]	0	0	0	1 (0,8%)	0

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101 (N = 132)	Placebo (N = 43)	AR101 (N = 125)	Placebo (N = 43)	AR101 (N = 108)	Placebo (N = 41)	AR101 (N = 132)	Placebo (N = 43)
Probanden mit einer Nahrungsmittelallergie-Exposition, die als schwerwiegend eingestuft wurde	0	0	0	0	0	0	0	0
Probanden mit einer Nahrungsmittelallergie-Exposition, die eine Behandlung erforderte	1 (0,8%)	1 (2,3%)	11 (8,8%)	6 (14,0%)	5 (4,6%)	3 (7,3%)	15 (11,4%)	8 (18,6%)
Probanden mit einer Nahrungsmittelallergie-Exposition, die einen ungeplanten Besuch im Studienzentrum erforderte	0	0	3 (2,4%)	1 (2,3%)	0	0	3 (2,3%)	1 (2,3%)

Die Nenner für die Prozentzahlen basierten auf der Anzahl der Patienten innerhalb jeder Behandlungsgruppe, die während des entsprechenden Studienzeitraums einem Risiko ausgesetzt waren.
[1] Ein weitere Proband (121-019) hatte eine unbekannte Nahrungsmittelallergen-Exposition während der Erhaltungsphase.
[2] Proband 112-015 hatte 7 Expositionen.
Quelle: (5)

In der Tabelle 4-461 ist eine Zusammenfassung der unter der Behandlung auftretenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen aus der Studie ARC010 dargestellt. Insgesamt war die versehentliche Exposition gegenüber Lebensmittelallergenen in der AR101-Gruppe niedriger als in der Placebo-Gruppe, In der Population hatten 18 (13,6 %) Patienten aus dem AR101-Arm insgesamt 32 versehentliche Lebensmittelallergen-Expositionen sowie 9 (20,9 %) Patienten aus dem Placebo-Arm 17 versehentliche Lebensmittelallergen-Expositionen.

Während der Dosissteigerung hatten 12 % der mit AR101 behandelten Patienten und 16,3 % der mit Placebo behandelten Patienten eine oder mehrere versehentliche Expositionen mit Lebensmittelallergenen: 2,4 % Erdnuss und 9,6 % Nicht-Erdnuss (AR101) und 4,7 % Erdnuss und 14 % Nicht-Erdnuss (Placebo), Die meisten Patienten mit versehentlicher Exposition benötigten eine Behandlung (11 von 15 [73,3 %] AR101 und 6 von 7 [85,71 %] Placebo). Während der Erhaltungstherapie hatten 4,6 % der mit AR101 behandelten Patienten und 9,8 % der mit Placebo behandelten Patienten eine oder mehrere Lebensmittelallergen-Expositionen. Es lagen sowohl in der AR101-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe keine schwerwiegenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen vor.

Tabelle 4-462: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 aufgeteilt nach Auslöser

Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Erdnussbedingt	0 (0)	0 (0)	3 (11,5)	4 (33,3)	1 (20)	0 (0)	4 (12,5)	4 (23,5)
Andere Nahrungsmittel	1 (100)	1 (100)	23 (88,5)	8 (66,7)	4 (80)	4 (100)	28 (87,5)	13 (76,5)
TOTAL	1 (100)	1 (100)	26 (100)	12 (100)	5 (100)	4 (100)	32 (100)	17 (100)
Anteil an Probanden mit mind. einem Ereignis	1 (0,76)	1 (2,33)	15 (11,36)	7 (16,28)	5 (3,79)	4 (9,3)	18 (13,64)	9 (20,93)
RR (95 % KI)	0,3258 (0,0208-5,0975)		0,6981 (0,3048-1,5985)		0,4072 (0,1145-1,4484)		0,6515 (0,3164-1,3417)	

RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall.
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-462 zeigt die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten aus der Studie ARC010 auf. In der initialen Aufdosierung zeigte sich in der AR101-Gruppe eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen. In der Placebo-Gruppe wurde keine in dieser Phase beobachtet. Während der Dosissteigerungsphase lag der Anteil der Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der AR101-Gruppe bei 7,72 %. In der Placebo-Gruppe war dieser Wert bei 17,26 %. Das relative Risiko lag bei 0,6981 (95 %- KI = [0,3048; 1,5985]) und war statistisch nicht signifikant. Auch in der Erhaltungsphase zeigte sich das relative Risiko nicht statistisch signifikant.

Es lagen in beiden Behandlungsgruppen keine schwerwiegenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen vor.

Die detaillierten Analysen der in Tabelle 4-462 dargestellten Effektschätzer sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

- Studie gesamt: Tabelle 4-463,
- Initiale Aufdosierung: Tabelle 4-464,
- Dosissteigerung: Tabelle 4-465,
- Erhaltungsphase: Tabelle 4-466

Tabelle 4-463: Anteil an Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamte Studie		132	43			
	Ja	18 (13,64)	9 (20,93)	-0,0729 (-0,1973-0,0514)	0,5965 (0,2457-1,4483)	0,6515 (0,3164-1,3417)
	Nein	114 (86,36)	34 (79,07)			
	p*	0,2502		0,1485		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Tabelle 4-464: Anteil an Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, initiale Aufdosierung		132	43			
	Ja	1 (0,76)	1 (2,33)	-0,0157 (-0,0523-0,0209)	0,3206 (0,0196-5,2382)	0,3258 (0,0208-5,0975)
	Nein	131 (99,24)	42 (97,67)			
	p*	0,4321		0,0079		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Tabelle 4-465: Anteil an Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		132	43			
	Ja	15 (11,36)	7 (16,28)	-0,0492 (-0,1632-0,0649)	0,6593 (0,2495-1,7425)	0,6981 (0,3048-1,5985)
	Nein	117 (88,64)	36 (83,72)			
	p*	0,3984		0,0778		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Tabelle 4-466: Anteil an Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Erhaltungsphase		132	43			
	Ja	5 (3,79)	4 (9,3)	-0,0551 (-0,1312-0,0209)	0,3839 (0,0982-1,4999)	0,4072 (0,1145-1,4484)
	Nein	127 (96,21)	39 (90,7)			
	p*	0,2259		0,0593		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC007

Tabelle 4-467: Zusammenfassung der unter der Behandlung auftretenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen aus der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101 (N = 337)	Placebo (N = 168)	AR101 (N = 327)	Placebo (N = 166)	AR101 (N = 265)	Placebo (N = 158)	AR101 (N = 337)	Placebo (N = 168)
Anzahl an Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	0	1	33	33	1	3	34	37
Probanden mit einer allergischen Reaktion in Zusammenhang mit irgendeinem Nahrungsmittel-Allergen	0	1 (0,6%)	26 (8,0%)	29 (17,5%)	1 (0,4%)	3 (1,9%)	26 (7,7%)	31 (18,5%)
1 allergische Reaktion	0	1 (0,6%)	21 (6,4%)	26 (15,7%)	1 (0,4%)	3 (1,9%)	20 (5,9%)	27 (16,1%)
2 allergische Reaktionen	0	0	3 (0,9%)	2 (1,2%)	0	0	4 (1,2%)	3 (1,8%)
3 allergische Reaktionen	0	0	2 (0,6%)	1 (0,6%)	0	0	2 (0,6%)	0
4 allergische Reaktionen	0	0	0	0	0	0	0	0
Probanden mit einer allergischen Reaktion in Zusammenhang mit Erdnuss-Allergenen	0	1 (0,6%)	9 (2,8%)	16 (9,6%)	0	1 (0,6%)	9 (2,7%)	18 (10,7%)
1 allergische Reaktion	0	1 (0,6%)	9 (2,8%)	15 (9,0%)	0	1 (0,6%)	9 (2,7%)	17 (10,1%)
2 allergische Reaktionen	0	0	0	1 (0,6%)	0	0	0	1 (0,6%)
Probanden mit einer allergischen Reaktion ohne Zusammenhang mit Erdnuss-Allergenen	0	0	17 (5,2%)	13 (7,8%)	1 (0,4%)	2 (1,3%)	17 (5,0%)	13 (7,7%)
1 allergische Reaktion	0	0	12 (3,7%)	11 (6,6%)	1 (0,4%)	2 (1,3%)	11 (3,3%)	10 (6,0%)
2 allergische Reaktionen	0	0	3 (0,9%)	1 (0,6%)	0	0	4 (1,2%)	2 (1,2%)
3 allergische Reaktionen	0	0	2 (0,6%)	1 (0,6%)	0	0	2 (0,6%)	0
4 allergische Reaktionen	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,6%)
Probanden mit einer Nahrungsmittelallergie-Exposition, die als schwerwiegend eingestuft wurde	0	0	0	0	0	0	0	0

Probanden mit einer Nahrungsmittelallergie-Exposition, die eine Behandlung erforderte	0	1 (0,6%)	23 (7,0%)	28 (16,9%)	1 (0,4%)	2 (1,3%)	24 (7,1%)	30 (17,9%)
Probanden mit einer Nahrungsmittelallergie-Exposition, die einen ungeplanten Besuch im Studienzentrum erforderte	0	1 (0,6%)	4 (1,2%)	6 (3,6%)	0	0	4 (1,2%)	7 (4,2%)
Die Nenner für die Prozentzahlen basierten auf der Anzahl der Patienten innerhalb jeder Behandlungsgruppe, die während des entsprechenden Studienzeitraums einem Risiko ausgesetzt waren. Quelle: (6)								

Die Tabelle 4-467 zeigt die unter der Behandlung aufgetretenen versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen aus der Studie ARC007 auf. In der AR101-Gruppe hatten 26 (7,7 %) der Patienten insgesamt 34 versehentliche Lebensmittelallergen-Expositionen und in der Placebo-Gruppe hatten 31 (18,5 %) Patienten insgesamt 37 versehentliche Lebensmittelallergen-Expositionen.

Während der Dosissteigerung hatten 8 % der mit AR101 behandelten Patienten und 17,5 % der mit Placebo behandelten Patienten eine oder mehrere versehentliche Expositionen mit Lebensmittelallergenen. Die meisten Patienten benötigten eine Behandlung (23 von 26 [88,46 %] AR101 und 28 von 29 [96,55 %] Placebo). Während der Erhaltungstherapie hatten ein Patient aus der AR101-Gruppe und drei Patienten aus der Placebo-Gruppe eine oder mehrere Lebensmittelallergen-Expositionen: Mehr als die Hälfte der Patienten mit unfallbedingter Exposition benötigten eine Behandlung (1 von 1 [100 %] AR101 und 2 von 3 [66,7 %] Placebo).

Es lagen sowohl in der AR101-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe keine schwerwiegenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen vor.

Tabelle 4-468: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 aufgeteilt nach Auslöser

Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Erdnussbedingt	0 (0)	1 (100)	9 (27,3)	17 (51,5)	0 (0)	1 (33,3)	9 (26,5)	19 (51,4)
Andere Nahrungsmittel	0 (0)	0 (0)	24 (72,7)	16 (48,5)	1 (100)	2 (66,7)	25 (73,5)	18 (48,6)
TOTAL	0 (0)	1 (100)	33 (100)	33 (100)	1 (100)	3 (100)	34 (100)	37 (100)
Anteil an Probanden mit mind. einem Ereignis	0 (0)	1 (0,6)	26 (7,72)	29 (17,26)	1 (0,3)	3 (1,79)	26 (7,72)	31 (18,45)
RR (95 % KI)	1,006 (0,9943-1,0178)		0,4469 (0,2722-0,7339)		0,1662 (0,0174-1,5854)		0,4181 (0,2569-0,6806)	

RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall.
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-468 zeigt die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten aus der Studie ARC007 auf. In der initialen Aufdosierung zeigten sich in der AR101-Gruppe insgesamt keine versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. In der Placebo-Gruppe wurde eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in dieser Phase beobachtet, welche erdnussbedingt war. Während der Dosissteigerungsphase lag der Anteil an Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen bei 7,72 %. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 17,26 %. Das relative Risiko eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen aufzuweisen, lag im AR101-Arm in dieser Phase bei 0,45 (95 %- KI ; [0,2722; 0,7339]). Der Anteil an Probanden mit mind. einem Event sank während der 300 mg/Tag auf 0,3 % in der AR101-Gruppe. In der Placebo-Gruppe lag sie bei 1,79 %. Das relative Risiko zeigte sich hier nicht mehr statistisch signifikant.

Keine schwerwiegenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen lagen hierbei vor.

Die detaillierten Analysen der in Tabelle 4-468 dargestellten Effektschätzer sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

- Studie gesamt: Tabelle 4-469,
- Initiale Aufdosierung: Tabelle 4-470,
- Dosissteigerung: Tabelle 4-471,
- Erhaltungsphase: Tabelle 4-472

Tabelle 4-469: Anteil an Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamte Studie		337	168			
	Ja	26 (7,72)	31 (18,45)	-0,1074 (-0,1659- -0,0488)	0,3695 (0,2113- 0,6459)	0,4181 (0,2569- 0,6806)
	Nein	311 (92,28)	137 (81,55)			
	p*	0,0003		0,1108		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Tabelle 4-470: Anteil an Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, initiale Aufdosierung		337	168			
	Ja	0 (0)	1 (0,6)	-0,006 (-0,0142- 0,0023)	-	1,006 (0,9943- 1,0178)
	Nein	337 (100)	167 (99,4)			
	p*	0,3327		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Tabelle 4-471: Anteil an Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		337	168			
	Ja	26 (7,72)	29 (17,26)	-0,0955 (-0,1531- -0,0378)	0,4007 (0,2276- 0,7056)	0,4469 (0,2722- 0,7339)
	Nein	311 (92,28)	139 (82,74)			
	p*	0,0012		0,0582		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Tabelle 4-472: Anteil an Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der 300 mg täglich in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Erhaltungsphase		337	168			
	Ja	1 (0,3)	3 (1,79)	-0,0149 (-0,0313- 0,0015)	0,1637 (0,0169- 1,5857)	0,1662 (0,0174- 1,5854)
	Nein	336 (99,7)	165 (98,21)			
	p*	0,1096		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Zusammenfassung der Operationalisierung Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen

Das Ziel der kontinuierlichen Behandlung mit AR101 ist es, einen Zustand der klinisch relevanten Desensibilisierung gegen Erdnuss zu induzieren und aufrechtzuerhalten. Im Alltag äußert sich dieser Zustand über eine langfristige Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Symptomen aufgrund von versehentlichem Kontakt mit Erdnuss. Patienten mit Erdnussallergie haben allerdings oft weitere Allergien. Trotz sorgfältiger Karenz von allergieauslösenden Nahrungsmitteln durch alle an der Studie beteiligten Personen kam es im Alltag zu versehentlichen Expositionen. Daher wurden während des Behandlungszeitraums alle Expositionen gegenüber Nahrungsmittelallergenen, gegen welche der individuelle Patient allergisch war, sowie eine gegebenenfalls erforderliche Behandlung, erfasst. Der Anteil an Probanden mit mehreren Nahrungsmittelallergien neben Erdnussallergie lag in allen Studien etwa zwischen 49 - 65 % (siehe 4.3.1.2.1).

Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen lag der Anteil Probanden mit mindestens einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen im Placebo-Arm in allen Studien höher als im AR101-Arm. Die Ergebnisse zeigen, dass prozentual in der Placebo-Gruppe mehr versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergene vorlagen als in der AR101-Gruppe. Etwa 14 - 21 % der mit AR101-behandelten Patienten hatten eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der gesamten Behandlungsdauer, im Placebo-Arm waren es 21 - 33 %. Diese Anteile sanken in der Erhaltungsphase (nur Studien ARC003 + ARC010) auf knapp 4 - 9 % in der AR101-Gruppe und 9 - 20 % in der Placebo-Gruppe ab (s. Tabelle 4-473). Das relative Risiko für mindestens eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergien war in der AR101-Gruppe für die Studie ARC003 und ARC007 statistisch signifikant reduziert, für die Studie ARC010 ergab sich keine statistische Überlegenheit.

Tabelle 4-473: Zusammenfassung der Operationalisierung Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen über alle Studien

	Studie gesamt				***Erhaltungsphase (Maintenance only)***			
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen Patienten mit mind. 1 Ereignis	**AR101 n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**	**AR101 n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
ARC003	77 (20,7)	40 (32,26)	0,6417 (0,4643-0,8867)	0,0086	32 (8,6)	24 (19,35)	0,4444 (0,2726-0,7245)	0,0011
ARC004 Kohorte 1 (28 Wochen) Kohorte 3A (56 Wochen)	 15 (13,8) 7 (22,6)	 -	 -	 -	 -	 -	 -	 -
ARC010	18 (13,64)	9 (20,93)	0,6515 (0,3164-1,3417)	0,2502	5 (3,79)	4 (9,3)	0,4072 (0,1145-1,4484)	0,2259
ARC007	26 (7,72)	31 (18,45)	0,4181 (0,2569-0,6806)	0,0003	-	-	-	-
Quellen:(7, 143-145, 149)								

Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003

Tabelle 4-474: Zusammenfassung der unter der Behandlung auftretenden Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation bei allergischen Episoden aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)	AR101 (N = 366)	Placebo (N = 123)	AR101 (N = 310)	Placebo (N = 118)	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)
Patienten mit mind. 1 Episode [1]	6 (1,6%)	0	35 (9,6%)	5 (4,1%)	24 (7,7%)	4 (3,4%)	52 (14,0%)	8 (6,5%)
1 Episode							32 (8,6%)	7 (5,6%)
2 Episoden							16 (4,3%)	1 (0,8%)
3 Episoden							2 (0,5%)	0
> 3 Episoden							2 (0,5%)	0
Altersstufe (Jahre) [2]								
4-11	5 (83,3%)	0	22 (62,9%)	3 (60,0%)	10 (41,7%)	4 (100,0%)	29 (55,8%)	6 (75,0%)
12-17	1 (16,7%)	0	13 (37,1%)	2 (40,0%)	14 (58,3%)	0	23 (44,2%)	2 (25,0%)
Erdnuss-spezifisches-IgE (kUA/L)								
Mittelwert (SD)	251,5 (152,46)		219,4 (471,89)	90,8 (68,22)	255,2 (306,98)	76,7 (61,58)	255,8 (432,36)	74,8 (58,16)
Median (Q1, Q3)	232,3 (170,5; 360,5)		97,0 (36,7; 169,0)	67,0 (43,2; 162,0)	163,3 (58,2; 306,0)	64,7 (37,2; 116,2)	132,3 (50,0; 232,3)	63,0 (30,4; 116,2)
Min, max	36,7; 477,0		0,7; 2735,0	17,6; 164,0	7,3; 1218,0	15,5; 162,0	0,7; 2735,0	15,5; 164,0
Baseline Erdnuss-spezifische IgE Kategorie [2]								
≤ 100 kUA/L	1 (16,7%)	0	19 (54,3%)	3 (60,0%)	10 (41,7%)	3 (75,0%)	24 (46,2%)	6 (75,0%)
> 100 kUA/L	5 (83,3%)	0	16 (45,7%)	2 (40,0%)	14 (58,3%)	1 (25,0%)	28 (53,8%)	2 (25,0%)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)	AR101 (N = 366)	Placebo (N = 123)	AR101 (N = 310)	Placebo (N = 118)	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)
Anzahl der Episoden	6	0	47	5	29	4	82	9
Adrenalin Dosen, welche pro Episode genutzt wurden [3]								
1 Dose	6 (100,0%)	0	43 (91,5%)	5 (100,0%)	27 (93,1%)	4 (100,0%)	76 (92,7%)	9 (100,0%)
2 Dosen	0	0	4 (8,5%)	0	1 (3,4%)	0	5 (6,1%)	0
3 Dosen	0	0	0	0	1 (3,4%)	0	1 (1,2%)	0
4 oder mehr Dosen	0	0	0	0	0	0	0	0
Höchster Schweregrad des unerwünschten Ereignisses in Zusammenhang mit der Episode [3]								
Grad 1	3 (50,0%)	0	18 (38,3%)	2 (40,0%)	12 (41,4%)	2 (50,0%)	33 (40,2%)	4 (44,4%)
Grad 2	3 (50,0%)	0	25 (53,2%)	3 (60,0%)	16 (55,2%)	2 (50,0%)	44 (53,7%)	5 (55,6%)
Grad 3	0	0	1 (2,1%)	0	1 (3,4%)	0	2 (2,4%)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 5	0	0	0	0	0	0	0	0
Fehlend	0	0	3 (6,4%)	0	0	0	3 (3,7%)	0
Jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis im Zusammenhang mit einer Episode [3]	0	0	1 (2,1%)	0	1 (3,4%)	0	2 (2,4%)	0
Alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse in Verbindung mit einer Episode [3]	6 (100,0%)	0	38 (80,9%)	1 (20,0%)	23 (79,3%)	0	67 (81,7%)	1 (11,1%)
Stelle der Episode [4]								
An einer anderen Stelle der Studie	0	0	29 (61,7%)	5 (100,0%)	26 (89,7%)	3 (75,0%)	55 (67,1%)	8 (88,9%)
An dieser Stelle der Studie	6 (100,0%)	0	18 (38,3%)	0	3 (10,3%)	1 (25,0%)	27 (32,9%)	1 (11,1%)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)	AR101 (N = 366)	Placebo (N = 123)	AR101 (N = 310)	Placebo (N = 118)	AR101 (N = 372)	Placebo (N = 124)

Erhaltungs- und Gesamtsäulen schließen den Adrenalinverbrauch aus, der während der doppelblinden, placebokontrollierten Nahrungsmittelprovokation aufgezeichnet wurde.
[1] Eine Episode wurde als Verabreichung von 1 oder mehreren Epinephrin-Dosen innerhalb eines 2-Stunden-Fensters definiert.
[2] Die Prozentzahlen basieren auf der Anzahl der Probanden mit einer Episode.
[3] Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Episoden.
[4] Die Verwendung von Epinephrin am Studienort wurde als mit dem Studienprodukt zusammenhängend betrachtet.
Ig; Immunoglobin; Min, max; minimum, maximum; Q1, Q3, erstes Quartil, drittes Quartil.
Quelle: (4)

Die Tabelle 4-474 zeigt die Anzahl der Adrenalin-Verwendungen als Notfallmedikation bei allergischen Episoden aus der Studie ARC003. 52 (14,0 %) der Patienten in der AR101-Gruppe und 8 (6,5 %) der Patienten in der Placebo-Gruppe hatten mindestens eine allergische Reaktion, welche mit Adrenalin behandelt wurde. Eine Episode ist definiert als die Verabreichung von 1 oder mehr Adrenalin-Dosen innerhalb von 2 Stunden nach Exposition mit dem Allergen. In der AR101-Gruppe hatten 32 (8,6 %) der Patienten 1 Episode, 16 (4,3 %) hatten 2 Episoden, 2 (0,5 %) hatten 3 Episoden und 2 (0,5 %) hatten 6 Episoden. In der Placebo-Gruppe hatten 7 (5,6 %) der Patienten eine Episode und 1 (0,8 %) der Patienten 2 Episoden. Die meisten Episoden erforderten eine Dosis Adrenalin (92,7 % AR101, 100,0 % Placebo). In der AR101-Gruppe erforderten 5 Episoden (6,1 %) 2 Dosen Adrenalin und eine Episode (3,4 %) 3 Dosen. Keine Episode erforderte 4 oder mehr Dosen. Die überwiegende Mehrzahl der Adrenalin-Verwendung war mit leichten bis moderaten Nebenwirkungen und Symptomen assoziiert.

Tabelle 4-475: Anteil an Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		372	124			
	Ja	52 (13,98)	8 (6,45)	0,0753 (0,009-0,1415)	2,3563 (1,0865-5,1097)	2,1667 (1,0588-4,4338)
	Nein	320 (86,02)	116 (93,55)			
	p*	0,0260		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-475 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 gezeigt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation verwendet hat. 13,98 % der Patienten aus dem AR101-Arm mussten Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003 verwenden, die anderen 86,02 % brauchten dies nicht. In der Placebo-Gruppe der Anteil der Patienten, welche Adrenalin als Notfallmedikation nutzten, bei 6,45%. Das relative Risiko zwischen den beiden Behandlungsgruppen war bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche Adrenalin als Notfallmedikation verwendeten, statistisch signifikant um das 2,17-fache erhöht (95 %- KI = [1,0588;4,4338]).

Tabelle 4-476: Anteil an Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, initiale Aufdosierung		372	124			
	Ja	6 (1,61)	0 (0)	0,0161 (-0,0061-0,0383)	-	4,357 (0,247-76,801)
	Nein	366 (98,39)	124 (100)			
	p*	0,3444		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-476 stellt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 dar, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Dosissteigerung nutzen musste. 98,39 % der Patienten aus der AR101-Gruppe benötigten keine Behandlung mit Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe benötigte kein Patient Adrenalin in dieser Phase. Da relative Risiko war hierbei nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-477: Anteil an Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Dosissteigerung		372	124			
	Ja	35 (9,41)	5 (4,03)	0,0538 (-0,0016-0,1091)	2,4718 (0,9464-6,456)	2,3333 (0,9348-5,8243)
	Nein	337 (90,59)	119 (95,97)			
	p*	0,0586		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-477 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerungsphase verwenden musste. Während der Dosissteigerungsphase mussten 9,41 % der Patienten aus der AR101-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003 benutzen, 90,59 % benötigten kein Adrenalin. In der Placebo-Gruppe mussten 4,03 % der Patienten Adrenalin als Notfallmedikation nutzen. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-478: Anteil an Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Erhaltungsphase		372	124			
	Ja	24 (6,45)	4 (3,23)	0,0323 (-0,0146-0,0792)	2,069 (0,7036-6,0842)	2 (0,7078-5,6517)
	Nein	348 (93,55)	120 (96,77)			
	p*	0,1777		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-478 stellt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 dar, bei welchem mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase verwendet wurde. 6,45 % der Patienten aus der AR101-Gruppe verwendeten Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase, 93,55 % brauchten kein Adrenalin. In der Placebo-Gruppe waren es 3,23 % der Patienten, welche Adrenalin brauchten. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004

Tabelle 4-479: Zusammenfassung der unter der Behandlung auftretenden Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation aus der Studie ARC004

	Kohorte 1 28 Wochen N = 109	Kohorte 3A 56 Wochen N = 31
Patienten mit mind. 1 Episode	7 (6,4%)	4 (12,9%)
1 Episode	5 (4,6%)	1 (3,2%)
2 Episoden	0	1 (3,2%)
3 Episoden	1 (0,9%)	1 (3,2%)
> 3 Episoden	1 (0,9%)	1 (3,2%)
Anzahl der Episoden	12	11
Adrenalin Dosen, welche pro Episode genutzt wurden [1]		
1 Dose	12 (100%)	11 (100%)
2 Dosen	0	0
3 Dosen	0	0
4 oder mehr Dosen	0	0
Höchster Schweregrad des unerwünschten Ereignisses in Zusammenhang mit der Episode [1]		
Grad 1	2 (16,7%)	6 (54,5%)
Grad 2	8 (66,7%)	5 (45,5%)
Grad 3	2 (16,7%)	0
Fehlend	0	0
Jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis im Zusammenhang mit einer Episode [1]	0	0
Alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse in Verbindung mit einer Episode [1]	8 (66,7%)	9 (81,8%)
Stelle der Episode [1]		
An einer anderen Stelle der Studie	12 (100%)	10 (90,9%)
An dieser Stelle der Studie	0	1 (9,1%)

Die Verwendung von Adrenalin über alle Wege wurde einbezogen, einschließlich Inhalation.
Eine Episode war definiert als eine Verabreichung von 1 oder mehr Epinephrin-Dosen innerhalb von 2 Stunden.
[1] Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Episoden.
Quelle: (7)

Die Tabelle 4-479 zeigt die unter der Behandlung aufgetretenen Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation in den Kohorten 1 und 3A auf. 7 (6,4 %) der Patienten aus der Kohorte 1 und 4 (12,9 %) der Patienten aus der Kohorte 3A hatten mindestens eine entsprechende Episode. Eine Episode ist definiert als die Verabreichung von 1 oder mehr Adrenalin-Dosen innerhalb von 2 Stunden. In der Kohorte 1 hatten 5 (4,6 %) Patienten 1 Episode, ein Patient hatte 3 Episoden sowie ein Patient mehr als 3 Episoden. In der Kohorte 3A hatte ein Patient 1 Episode, ein Patient 2 Episoden, ein Patient 3 Episoden sowie ein Patient mehr als 3 Episoden. Fast alle Adrenalin-Verwendungen waren mit leichten bis moderaten Symptomen verbunden.

Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC010

Tabelle 4-480: Zusammenfassung der unter der Behandlung auftretenden Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation bei allergischen Episoden aus der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101 (N = 132)	Placebo (N = 43)	AR101 (N = 125)	Placebo (N = 43)	AR101 (N = 108)	Placebo (N = 41)	AR101 (N = 132)	Placebo (N = 43)
Patienten mit mind. 1 Episode [1]	1 (0,8%)	0	5 (4,0%)	1 (2,3%)	4 (3,7%)	0	9 (6,8%)	1 (2,3%)
1 Episode								1 (2,3%)
2 Episoden								0
3 Episoden								0
> 3 Episoden								0
Anzahl der Episoden	1	0	6	1	6	0	13	1
Adrenalin Dosen, welche pro Episode genutzt wurden [2]								
1 Dose	1 (100%)	na	6 (100%)	1 (100%)	4 (66,7%)	na	11 (84,6%)	1 (100%)
2 Dosen	0	na	0	0	2 (33,3%)	na	2 (15,4%)	0
3 Dosen oder mehr	0	na	0	0	0	na	0	0
Höchster Schweregrad des unerwünschten Ereignisses in Zusammenhang mit der Episode [2]								
Grad 1	1 (100%)	na	2 (33,3%)	0	2 (33,3%)	na	5 (38,5%)	0
Grad 2	0	na	4 (66,7)	1 (100%)	4 (66,7%)	na	8 (61,5%)	1 (100%)
Grad 3 oder höher	0	na	0	0	0	na	0	0
Jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis im Zusammenhang mit einer Episode [2]	0	na	0	0	0	na	0	0
Alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse in Verbindung mit einer Episode [2]	1 (100%)	na	4 (66,7%)	0	5 (83,3%)	na	10 (76,9%)	0

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101 (N = 132)	Placebo (N = 43)	AR101 (N = 125)	Placebo (N = 43)	AR101 (N = 108)	Placebo (N = 41)	AR101 (N = 132)	Placebo (N = 43)
Stelle der Episode [2]		na				na		
An einer anderen Stelle der Studie	0	na	5 (83,3%)	1 (100%)	6 (100%)	na	11 (84,6%)	1 (100%)
An dieser Stelle der Studie	1 (100%)	na	1 (16,7%)	0	0	na	2 (15,4%)	0

Erhaltungs- und Gesamtsäulen schließen den Adrenalinverbrauch aus, der während der doppelblinden, placebokontrollierten Nahrungsmittelprovokation aufgezeichnet wurde.
[1] Eine Episode wurde als Verabreichung von 1 oder mehreren Epinephrin-Dosen innerhalb eines 2-Stunden-Fensters definiert.
[2] Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Episoden.
na, nicht anwendbar.
Quelle: (5)

In der Tabelle 4-480 wird die Anzahl der Adrenalin-Verwendungen als Notfallmedikation aus der Studie ARC010 dargestellt. 9 (6,8 %) der Patienten in der AR101-Gruppe und ein (2,3 %) der Patienten in der Placebo-Gruppe hatten mindestens eine Episode mit Adrenalin. Eine Episode ist definiert als die Verabreichung von einer oder mehr Adrenalin-Dosen innerhalb von 2 Stunden. In der AR101-Gruppe hatten 6 (4,5 %) der Patienten 1 Episode, 2 (1,5 %) hatten 2 Episoden und einer (0,8 %) hatte 3 Episoden. In der Placebo-Gruppe hatte ein Patient (2,3 %) 1 Episode. Die meisten Episoden erforderten 1 Dosis Adrenalin (84,6 % AR101, 100,0 % Placebo). In der AR101-Gruppe erforderten 2 Episoden (15,4%) 2 Dosen Adrenalin. Keine Episode erforderte 3 oder mehr Dosen. Die überwiegende Mehrzahl der Adrenalin-Verwendungen waren mit leichten bis moderaten Symptomen assoziiert.

Tabelle 4-481: Anteil an Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		132	43			
	Ja	9 (6,82)	1 (2,33)	0,0449 (-0,035-0,1248)	3,0732 (0,378-24,9825)	2,9318 (0,3823-22,4826)
	Nein	123 (93,18)	42 (97,67)			
	p*	0,4544		0,0012		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(145)

In der Tabelle 4-481 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 gezeigt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation verwendete. In der AR101-Gruppe lag dieser Anteil bei 6,82 % der Patienten, die anderen 93,18 % benötigten keine Behandlung mit Adrenalin. In der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Anteil der Patienten, welcher Adrenalin als Notfallmedikation nutzte, bei 2,33%. Es wurde hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt.

Tabelle 4-482: Anteil an Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, initiale Aufdosierung		132	43			
	Ja	1 (0,76)	0 (0)	0,0076 (-0,0184-0,0335)	-	0,992 (0,041-23,913)
	Nein	131 (99,24)	43 (100)			
	p*	1		0,0023		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(145)

Die Tabelle 4-482 stellt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 dar, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation für eine allergische Episode in der initialen Aufdosierung verwendete. Ein Patient aus der AR101-Gruppe mussten Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC010 in dieser Phase verwenden, die anderen 99,24 % brauchten keines. In der Placebo-Gruppe musste kein Patient Adrenalin als Notfallmedikation nutzten. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-483: Anteil an Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Dosissteigerung		132	43			
	Ja	5 (3,79)	1 (2,33)	0,0146 (-0,048-0,0772)	1,6535 (0,1878-14,5576)	1,6288 (0,1956-13,5598)
	Nein	127 (96,21)	42 (97,67)			
	p*	1		0,0031		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(145)

In der Tabelle 4-483 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 gezeigt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerung nutzte. In der AR101-Gruppe mussten dies 3,75 % der Patienten in der Studie ARC010 in dieser Phase, die anderen 96,21 % brauchten dies nicht. Im Placebo-Arm lag der Anteil der Patienten, welcher Adrenalin als Notfallmedikation nutzte, bei 2,33%. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-484: Anteil an Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Erhaltungsphase		132	43			
	Ja	4 (3,03)	0 (0,00)	0,0303 (-0,0211-0,0817)	-	2,977 (0,164-54,201)
	Nein	128 (96,97)	43 (100,00)			
	p*	0,5733		0,0011		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(145)

Die Tabelle 4-484 stellt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 dar, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase verwendete. In der AR101-Gruppe lag der Anteil in der Erhaltungsphase bei 3,03 %, in der Placebo-Gruppe bei 0 %. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC007

Tabelle 4-485: Zusammenfassung der unter der Behandlung auftretenden Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation nach allergischer Reaktion in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101 (N = 337)	Placebo (N = 168)	AR101 (N = 327)	Placebo (N = 166)	AR101 (N = 265)	Placebo (N = 158)	AR101 (N = 337)	Placebo (N = 168)
Patienten mit mind. 1 Episode [1]	6 (1,8%)	2 (1,2%)	32 (9,8%)	7 (4,2%)	5 (1,9%)	0	37 (11,0%)	9 (5,4%)
1 Episode							30 (8,9%)	9 (5,4%)
2 Episoden							5 (1,5%)	0
3 Episoden							1 (0,3%)	0
> 3 Episoden							1 (0,3%)	0
Altersgruppen (Jahre) [2]								
4-11	2 (33,3%)	2 (100,0%)	13 (40,6%)	5 (71,4%)	3 (60,0%)	na	17 (45,9%)	7 (77,8%)
12-17	4 (66,7%)	0	19 (59,4%)	2 (28,6%)	2 (40,0%)	na	20 (54,1%)	2 (22,2%)
Erdnuss-spezifisches-IgE (kUA/L)								
Mittelwert (SD)	179,3 (233,29)	496,5 (427,80)	162,3 (196,75)	246,8 (190,63)	50,4 (7,82)	na	147,5 (186,54)	302,3 (249,51)
Median (Q1, Q3)	62,2 (53,3, 238,0)	496,5 (194, 799)	92,5 (40,8, 215, 5)	236,0 (84,5, 467,0)	49,1 (48,6, 53,3)		83,5 (44,7, 170,0)	236,0 (100, 467)
Min, max	30,3, 630,0	194,0, 799,0	15,0, 853,0	43,2, 529,0	39,7, 61,2		15,0, 853,0	43,2, 799,0
Baseline Erdnuss-spezifische IgE Kategorie [2]								
≤ 100 kUA/L	4 (66,7%)	0	17 (53,1%)	2 (28,6%)	5 (100,0%)	na	22 (59,5%)	2 (22,2%)
> 100 kUA/L	2 (33,3%)	2 (100,0%)	15 (46,9%)	5 (71,4%)	0	na	15 (40,5%)	7 (77,8%)
Anzahl der Episoden	6	2	35	7	6	0	47	9

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101 (N = 337)	Placebo (N = 168)	AR101 (N = 327)	Placebo (N = 166)	AR101 (N = 265)	Placebo (N = 158)	AR101 (N = 337)	Placebo (N = 168)
Adrenalin Dosen, welche pro Episode genutzt wurden [3]								
1 Dose	6 (100,0%)	2 (100,0%)	29 (82,9%)	6 (85,7%)	5 (83,3%)	na	40 (85,1%)	8 (88,9%)
2 Dosen	0	0	5 (14,3%)	1 (14,3%)	1 (16,7%)	na	6 (12,8%)	1 (11,1%)
3 Dosen	0	0	1 (2,9%)	0	0	na	1 (2,1%)	0
4 oder mehr Dosen	0	0	0	0	0	na	0	0
Höchster Schweregrad des unerwünschten Ereignisses in Zusammenhang mit der Episode [3]								
Grad 1	5 (83,3%)	1 (50,0%)	11 (31,4%)	3 (42,9%)	1 (16,7%)	na	17 (36,2%)	4 (44,4%)
Grad 2	1 (16,7%)	1 (50,0%)	18 (51,4%)	4 (57,1%)	5 (83,3%)	na	24 (51,1%)	5 (55,6%)
Grad 3 oder höher	0	0	6 (17,1%)	0	0	na	6 (12,8%)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	na	0	0
Grad 5	0	0	0	0	0	na	0	0
Fehlend	0	0	0	0	0	na	0	0
Jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis im Zusammenhang mit einer Episode [3]	0	0	0	0	0	na	0	0
Alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse in Verbindung mit einer Episode [3]	6 (100,0%)	1 (50,0%)	31 (88,6%)	1 (14,3%)	6 (100,0%)	na	43 (91,5%)	2 (22,2%)
Stelle der Episode [4]								
An einer anderen Stelle der Studie	0	1 (50,0%)	29 (82,9%)	6 (85,7%)	6 (100,0%)	na	35 (74,5%)	7 (77,8%)
An dieser Stelle der Studie	6 (100,0%)	1 (50,0%)	6 (17,1%)	1 (14,3%)	0	na	12 (25,5%)	2 (22,2%)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101 (N = 337)	Placebo (N = 168)	AR101 (N = 327)	Placebo (N = 166)	AR101 (N = 265)	Placebo (N = 158)	AR101 (N = 337)	Placebo (N = 168)

Erhaltungs- und Gesamtsäulen schließen den Adrenalinverbrauch aus, der während der doppelblinden, placebokontrollierten Nahrungsmittelprovokation aufgezeichnet wurde.
[1] Eine Episode wurde als Verabreichung von 1 oder mehreren Epinephrin-Dosen innerhalb eines 2-Stunden-Fensters definiert.
[2] Die Prozentzahlen basieren auf der Anzahl der Probanden mit einer Episode.
[3] Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Episoden.
[4] Die erste verabreichte Dosis war im Verhältnis zum Gewicht des Probanden zu niedrig.
Ig, Immunglobulin; Min, max, Minimum, Maximum; na, nicht anwendbar; Q1, Q3, erstes Quartil, drittes Quartil.
Quelle: (6)

Die Tabelle 4-485 zeigt die Anzahl der Adrenalin-Verwendungen als Notfallmedikation aus der Studie ARC007 auf. 37 (11 %) der Patienten in der AR101-Gruppe und 9 (5,4 %) der Patienten in der Placebo-Gruppe hatten mindestens eine Episode mit Adrenalin. Eine Episode ist definiert als die Verabreichung von 1 oder mehr Adrenalin-Dosen innerhalb von 2 Stunden. Im AR101-Arm hatten 30 (8,9 %) der Patienten 1 Episode, 5 (1,5 %) hatten 2 Episoden, einer hatte 3 Episoden und ein Patient mehr als 3 Episoden. Im Placebo-Arm hatten alle 9 (5,4 %) der Patienten 1 Episode. Die meisten Episoden erforderten eine Dosis Adrenalin (85,1 % AR101, 88,9 % Placebo). In der AR101-Gruppe erforderten 6 Episoden (12,8 %) 2 Dosen Adrenalin und eine Episode (2,1 %) 3 Dosen. Keine Episode erforderte 4 oder mehr Dosen. Die überwiegende Mehrzahl der Adrenalin-Verwendungen waren mit leichten bis moderaten Symptomen verbunden.

Tabelle 4-486: Anteil an Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamte Studie		337	168			
	Ja	37 (10,98)	9 (5,36)	0,0562 (0,003-0,1095)	2,1789 (1,0257-4,6284)	2,0495 (1,0131-4,1459)
	Nein	300 (89,02)	159 (94,64)			
	p*	0,0386		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-486 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC007 gezeigt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation verwenden musste. In der AR101-Gruppe lag der Anteil bei 10,98 % der Patienten, in der Placebo-Gruppe bei 5,36%. Das relative Risiko zwischen den beiden Behandlungsgruppen war bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche Adrenalin als Notfallmedikation verwendeten, statistisch signifikant um das 2,05-fache erhöht (95 %- KI = [1,0131;4,1459]).

Tabelle 4-487: Anteil an Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, initiale Aufdosierung		337	168			
	Ja	6 (1,78)	2 (1,19)	0,0059 (-0,0172-0,029)	1,5045 (0,3004-7,5354)	1,4955 (0,3051-7,3306)
	Nein	331 (98,22)	166 (98,81)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-487 stellt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC007 dar, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation bei einer allergischen Episode in der initialen Aufdosierung nutzen musste. In der AR101-Gruppe lag der Anteil bei 1,78 %, in der Placebo-Gruppe bei 1,19 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-488: Anteil an Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		337	168			
	Ja	32 (9,5)	7 (4,17)	0,0533 (0,0039-0,1027)	2,4131 (1,042-5,5886)	2,2789 (1,0275-5,0546)
	Nein	305 (90,5)	161 (95,83)			
	p*	0,0345		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-488 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC007 gezeigt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung nutzte. In der AR101-Gruppe lag der Anteil bei 9,5 %, im Placebo-Arm bei 4,17 %. Das relative Risiko zwischen den beiden Behandlungsgruppen war bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche

Adrenalin als Notfallmedikation verwendeten, statistisch signifikant um das 2,28-fache erhöht (95 %- KI = [1,0275;5,0546]).

Tabelle 4-489: Anteil an Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der 300 mg täglich in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, 300 mg täglich		337	168			
	Ja	5 (1,48)	0 (0)	0,0148 (-0,0035-0,0332)	-	5,5 (0,306-98,888)
	Nein	332 (98,52)	168 (100)			
	p*	0,1752		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-489 stellt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC007 dar, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der 300 mg täglich verwendete. In der AR101-Gruppe lag der Anteil bei 1,48 % (5 Patienten). In der Placebo-Gruppe musste kein Patient Adrenalin als Notfallmedikation verwenden. Zwischen den Behandlungsgruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Zusammenfassung der Operationalisierung Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation

Bei Patienten mit Erdnussallergie können bei Kontakt mit Erdnuss-Allergenen allergische Reaktionen auftreten. Insbesondere in der frühen Phase einer Allergen-Immuntherapie besteht demnach eine natürliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten derartiger Ereignisse. Erdnussallergikern werden daher grundsätzlich in Notfallsets Adrenalin-Autoinjektoren zur Selbstbehandlung zur Verfügung gestellt. Die Häufigkeit der Verwendung von Adrenalin ist ein direkter Indikator für die Schwere der Reaktion (17). Die Behandlung mit Adrenalin-Autoinjektoren führt zusätzlich zu einer hohen Bürde für den Patienten und dessen soziales Umfeld (18), sodass eine Reduktion an notwendiger Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation von besonderer Bedeutung ist (51, 52).

Bei Betrachtung der Gesamtraten an allergischen Episoden, die eine Behandlung mit Adrenalin erforderlich machen, zeigt sich, dass der Anteil an Probanden mit mindestens einem derartigen Ereignis in der AR101-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe in allen Studien erhöht ist (s. Tabelle 4-490). In den Studien ARC003, ARC010 und ARC007 liegt der entsprechende Anteil Probanden in der AR101-Gruppe bei 14 %, 6,8 % bzw. 11 %, in der Placebo-Gruppe bei 6,5 %, 2,3 % bzw. 5,4 %. Für die Studien ARC003 und ARC007 liegt hier ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor, für die Studie ARC010 lediglich eine numerische Überlegenheit. Bei alleiniger Betrachtung der späten Studienphase, d. h. die Erhaltungstherapie, liegt in keiner der Studien ARC003 und ARC010 ein statistischer Behandlungsunterschied vor. In der Studie ARC007 wurde lediglich die Dosissteigerungsphase untersucht.

Tabelle 4-490: Anzahl der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, bei welchen Adrenalin als Notfallmedikation eingesetzt wurde, über alle Studien

Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation **Patienten mit mind. 1 Ereignis**	***Studie gesamt***				***Erhaltungsphase (Maintenance only)***			
	AR101 n/N (%)	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**	**AR101 n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
ARC003	52 (13,98)	8 (6,45)	2,1667 (1,0588-4,4338)	0,0260	24 (6,45)	4 (3,23)	2 (0,7078-5,6517)	0,1777
ARC004 Kohorte 1 (28 Wochen) Kohorte 3A (56 Wochen)	 7 (6,42) 4 (12,9)	-	-	-	-	-	-	-
ARC010	9 (6,82)	1 (2,33)	2,9318 (0,3823-2,4826)	0,4544	4 (3,03)	0 (0)	2,977 (0,164-54,201)	0,5733
ARC007	37 (10,98)	9 (5,36)	2,0495 (1,0131-4,1459)	0,0386	-	-	-	-
Quellen: (7, 143-145, 149)								

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt. Eine Rationale zu dieser Vorgehensweise wird in der Methodik unter 4.2.5.3 gegeben.

Übertragbarkeit in den deutschen Versorgungskontext:

Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Die Studien ARC003/ARC004 und ARC010 repräsentieren direkt den europäischen Versorgungskontext, da die Studie ARC010 komplett, und ARC003/ARC004 zum Teil in Europa durchgeführt wurden. Der Anteil deutscher Patienten in der europäischen Studie ARC010 beträgt etwa 16 %. Ein Teil der Patienten der Studie ARC003 sowie alle Patienten der Studie ARC007 wurden im nordamerikanischen Versorgungskontext (USA und Kanada) behandelt und untersucht. Dieser kann als übertragbar angesehen werden, da obwohl die Häufigkeit der Erdnussallergie in den USA im Vergleich zu Europa bzw. Deutschland als höher eingeschätzt wird, die generelle Natur der Krankheit mit großer Wahrscheinlichkeit als weitestgehend unabhängig von regionalen Unterschieden angesehen werden (128-132, 146). Es existieren keine Anzeichen für eine unterschiedliche Ausprägung der Symptome in verschiedenen Regionen, was sich in vergleichbaren Behandlungsleitlinien widerspiegelt (9, 10, 17, 84, 136, 137, 147). Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse und Ermittlung von Schweregrad und Kausalität erfolgt in allen zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien nach internationalen Standards und ist damit vollständig übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.1.3.1.12 Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der Dosierung führen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-491: Operationalisierung des Endpunkts: unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der Dosierung führen

Studie	Operationalisierung
ARC003	*Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen und unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduktion der Dosis führen* Beide Analysen wurden auf identische Weise erhoben: Alle Probanden folgten in der Studie einem festgelegten einheitlichem Dosierungsschema eingeteilt in initiale Dosiseskalation, Aufdosierung und Erhaltungsphase. Bei Auftreten von unerwünschten Ereignissen konnte nach Ermessen des Prüfarztes vom Dosierungsprotokoll abgewichen werden, z.B. durch eine Unterbrechung oder Reduktion der Dosierung des Studienprodukts. Bei einer derartigen Änderung der Dosierung, waren alle Kits und unbenutzten Kapseln oder Sachets des Studienprodukts zurückzugeben. • **Änderung der Dosierung während der initialen Dosiseskalation** Wenn das Studienprodukt nicht vertragen wurde, konnte der Prüfarzt das weitere Vorgehen nach eigenem Ermessen bestimmen. Dabei konnte o die Zeit zwischen den Dosierungen verlängert werden (weitere 30 min), o die klinische Überwachung verstärkt werden (häufigere Vitalparameterüberwachung), o die Behandlung mit Antihistaminika angeordnet und die Dosierung innerhalb von 60 min wiederaufgenommen werden (wenn als sicher beurteilt), o die zusätzliche Behandlung mit Adrenalin, Beta-Agonisten, Sauerstoff und/oder Glukokortikosteroiden, falls erforderlich, angeordnet und die Dosiseskalation beendet werden, o oder das Desensibilisierungsprotokoll für den Probanden eingestellt werden. Die Vorgehensweise sollte sich zudem nach der Schwere der Symptome richten. o Milde Symptome: Wenn die Behandlung mehr als 2 Dosen Antihistaminika oder 1 - 2 Dosen Antihistaminika und einem weiteren Medikament (z.B. Adrenalin oder Beta-Agonist) erforderlich war, wurde die initiale Dosiseskalation gestoppt und der Proband als „initialer Eskalationsversager“ nicht weiter behandelt. o Moderate Symptome: Bei Auftreten moderater Symptome bei einer Dosis ≤ 3 mg wurde der Proband als „initialer Eskalationsversager“ deklariert und nicht weiter behandelt. o Schwere Symptome: Bei Auftreten schwerer Symptome bei irgendeiner Dosierung der initialen Dosiseskalation musste die weitere Dosierung abgebrochen werden. Der Proband wurde als „initialer Eskalationsversager“ deklariert und nicht weiter behandelt. • **Änderung der Dosierung während der Aufdosierung und Erhaltungstherapie**

Studie	Operationalisierung
	Wurde eine Dosierung als nicht toleriert eingestuft, hing die ergriffene Maßnahme von der Art und Schwere der resultierenden Reaktion und dem klinischen Urteil des Prüfers ab. Die folgenden möglichen Maßnahmen standen dem Prüfer zur Verfügung: o Milde Symptome: Bei Auftreten einer milde allergische Reaktion auf das Studienprodukt, konnte die nächste Dosis in 2 Dosierungen aufgeteilt und diese im Abstand von 8 - 12 Stunden eingenommen werden. Darüber hinaus sollte die gleiche Dosis für weitere 1 bis 2 Wochen beibehalten werden, bevor die nächste Dosissteigerung versucht wurde. o Milde Symptome: Wenn milde Symptome darauf hindeuteten, dass das Studienprodukt bei einer bestimmten Dosierung nicht vertragen wurde, wurde die aktuelle Dosis um 1 oder 2 Dosierungsstufen reduziert und vor dem Versuch einer erneuten Dosissteigerung mindestens 2 bis 4 Wochen lang gehalten. o Moderate Symptome: Das Auftreten moderater Symptome erforderte eine Dosisreduktion um 1 bis 2 Dosierungsstufen, bis das Studienprodukt mit nicht mehr als milden Symptomen toleriert wurde. o Schwere Symptome: Das Auftreten schwerer Symptome, die die Behandlung mit ≤ 1 Dosis Epinephrin erforderten, führte zu einer Reduzierung der Dosierungsstufe um 2 Stufen. Dabei konnte die Dosierung fortgesetzt werden, wenn keine oder nur milde Symptome innerhalb der nächsten 2 bis 4 Wochen auftraten. Bei Auftreten moderater Symptome wurde die Dosierung abgebrochen. Schwere Symptome, die eine Behandlung mit 2 Dosen Adrenalin erforderten, erforderten eine Reduzierung der Dosierungsstufe um 2 Stufen für 6 bis 8 Wochen. Das Auftreten moderater Symptome innerhalb dieser Zeit führte zu einem Abbruch der Dosierung. Eine generelle Übersicht der Möglichkeiten zur Adjustierung der Dosis findet sich in folgendem Schema:

Studie **Operationalisierung**

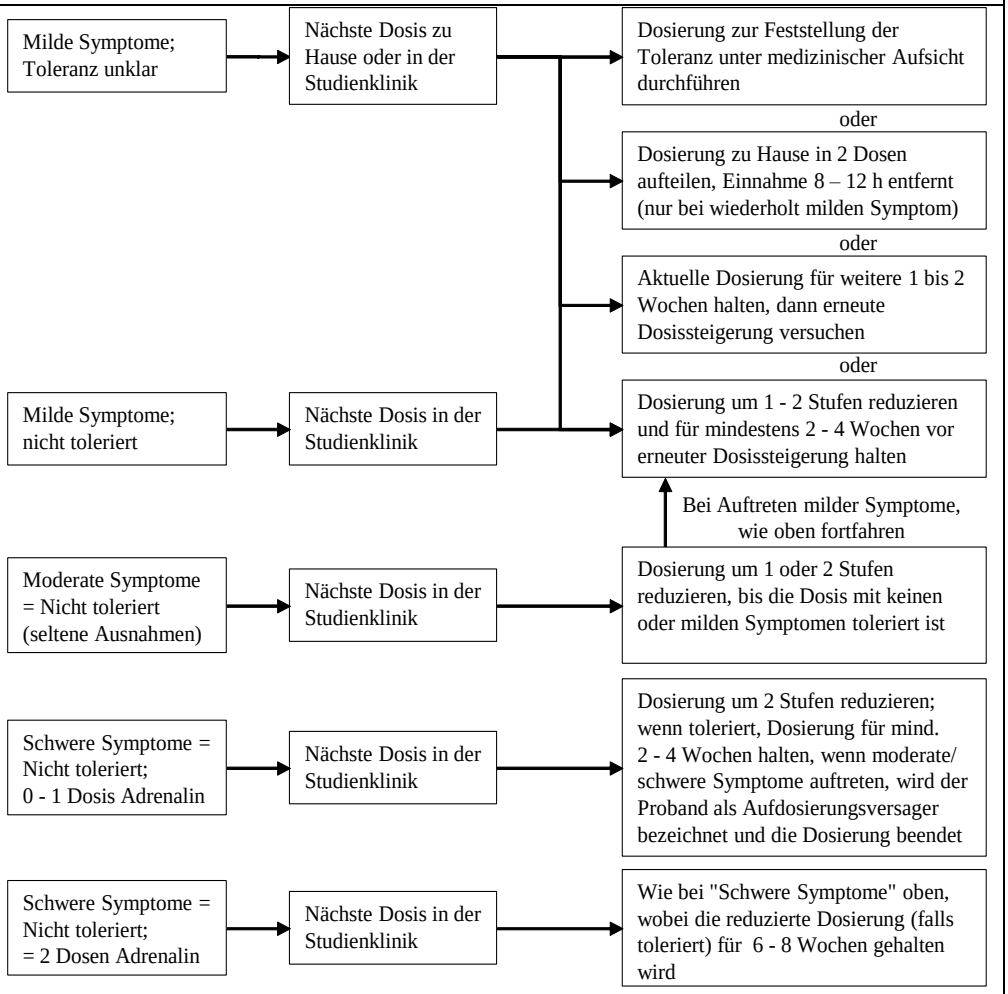


Abbildung 4-7: Schema zur Vorgehensweise bei Auftreten von Symptomen in der Dosissteigerung und Erhaltungstherapie.

- **Generelle Modifizierung der Dosierung aufgrund unerwünschter Ereignisse**

Jegliche Dosierungen von Studienprodukten konnten nach Ermessen des Prüfarztes bei einem zwischenzeitlichen unerwünschten Ereignis zurückgehalten werden. Zudem konnte aufgrund von zwischenzeitlichen unterwünschten Ereignissen eine Dosierung des Studienprodukts temporär reduziert werden. Dabei war es nach Ermessen des Prüfarztes möglich, die aktuelle Dosierung auf die vorherige Dosierungsstufe bis auf die Hälfte der aktuellen Dosis (die dazu am nächsten verfügbare vollständige Dosis) zu reduzieren. Des Weiteren konnte die Dosierung aufgrund der geringeren Verträglichkeit in der Periode während dieser Zeit ebenfalls reduziert werden. Eine derartige Reduktion der Dosis erfolgte wie folgend dargestellt:

- Wurde die Dosis für ≤ 4 konsekutiv aufeinander folgende Tage reduziert, konnte die Wiederaufnahme der eigentlichen Dosierung nach Ermessen des Prüfarztes sowohl zu Hause als auch in der Studienklinik erfolgen. Dabei konnte die eigentliche Dosierung wieder aufgenommen werden, ohne den Aufdosierungsintervall von 2 Wochen zu ändern.
- Für die Dosierungsreduzierungen von 5 bis 7 aufeinander folgenden Tagen sollte die ursprüngliche Dosierung in der Studienklinik wieder aufgenommen

Studie	Operationalisierung
	werden. Dabei konnte der Aufdosierungsplan nach Ermessen des Prüfarztes auch auf der reduzierten Stufe fortgesetzt werden. Gleichzeitig wurde das zweiwöchige Intervall des Aufdosierungsplans zurückgesetzt, sodass entweder die ursprüngliche oder die reduzierte für weitere 2 Wochen eingenommen werden musste, bevor es zu einer erneuten Dosissteigerung kommen konnte. o Wurde die Dosis für 8 bis 14 konsekutiv aufeinander folgende Tage reduziert, erfolgt die nächste Dosissteigerung in der Studienklinik auf die nächsthöhere Dosierungsstufe (in Bezug auf die reduzierte Dosis). Wenn diese Steigerung der Dosierung erfolgreich war, konnte die Dosierung zu Hause für mindestens 2 Wochen fortgesetzt werden, wobei der zweiwöchige Aufdosierungs-Plan bei Bedarf ebenfalls zurückgesetzt werden konnte. Generell ist eine Dosisreduktion definiert als jede Verringerung der Dosierung, die nicht als erfolglose Dosissteigerung gilt. Eine erfolglose Dosissteigerung wurde definiert als eine einzelne höhere Dosis, die in der Studienklinik gegeben wurde, gefolgt von einer sofortigen Rückkehr zur vorherigen oder niedrigeren Dosis. Die UEs, die zu einer Abweichung der Dosierung führten wurden unterteilt in *UEs, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führten* und *UEs, die zu einer Reduktion der Dosis führten* für die gesamte Behandlungsdauer und für die jeweiligen Behandlungszeiträume separat dargestellt. ***Analysepopulation*** Alle Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden in der Safety-Population durchgeführt. Diese schließt alle Probanden ein, die mindestens eine Dosis eines randomisierten Studienprodukts erhalten haben (davon ausgeschlossen sind Lebensmittel, die während der *DBPCFC* verabreicht wurden). Zur Kalkulation des relativen Risikos (RR) bei Zellen mit Nullwerten, wurde bei der Berechnung zu allen Zellen (a, b, c, d) 0,5 addiert. Zur Einhaltung der statistischen Anforderungen des G-BA und des IQWiG, wurden Teile der Analysen post-hoc durchführt. Diese sind mit den entsprechenden Quellen gekennzeichnet.
ARC004	Operationalisierung wie in ARC003
ARC010	Operationalisierung wie in ARC003
ARC007	Operationalisierung wie in ARC003

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-492: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der Dosierung führen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARC003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC004	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
ARC010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARC003, ARC007 und ARC010 sind randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studien. Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und das Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung verblindet. Zudem war der Studienarzt, der an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war, nicht derselbe Prüfarzt für die *DBPCFC*. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten. Für die Analyse der Daten wurde das ITT-Prinzip in der Safety-Population adäquat umgesetzt. Diese schließt alle Probanden ein, die mindestens eine Dosis eines randomisierten Studienprodukts erhalten haben (davon ausgeschlossen sind Lebensmittel, die während der *DBPCFC* verabreicht wurden). Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die eine Verzerrung der Ergebnisse vermuten lassen. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt.

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 in den Kohorten 1 und 3A weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. Dennoch mussten alle Patienten eine strenge Erdnusskarenz, analog zu ARC003, weiterführen. Das Verzerrungspotential der Analyse zur generellen Sicherheit und Verträglichkeit (UEs) wird daher trotz des unverblindeten und unkontrollierten Studiendesigns der Studie ARC004 als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, in der Studie ARC003

Tabelle 4-493: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	2 (100)	0 (0)	367 (74,7)	52 (57,8)	158 (70,2)	30 (73,2)	527 (73,4)	82 (62,6)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	122 (24,8)	38 (42,2)	63 (28)	11 (26,8)	185 (25,8)	49 (37,4)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,4)	0 (0)	4 (1,8)	0 (0)	6 (0,8)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	2 (100)	0 (0)	489 (99,6)	90 (100)	221 (98,2)	41 (100)	712 (99,2)	131 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,4)	0 (0)	4 (1,8)	0 (0)	6 (0,8)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)	491 (100)	90 (100)	225 (100)	41 (100)	718 (100)	131 (100)
Anteil an Probanden mit mind. einem Ereignis	2 (0,54)	0 (0)	128 (34,41)	24 (19,35)	78 (20,97)	22 (17,74)	163 (43,82)	37 (29,84)
RR (95 % KI)	1,676 (0,081-34,674)		1,7778 (1,2088-2,6145)		1,1818 (0,7709-1,8118)		1,4685 (1,0951-1,9692)	

RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall.
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-493 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führten aus der Studie ARC003. Während der Dosissteigerung lag der Anteil an Probanden mit einem derartigen Ereignis bei 34,4 % in der AR101-Gruppe und bei 19,35 % in der Placebo-Gruppe. In der Erhaltungsphase war der Anteil mit etwa 21 % in der AR101-Gruppe und 17,74 % in der Placebo-Gruppe deutlich im Vergleich zur Dosissteigerungsphase reduziert. Dies spiegelt sich im relativen Risiko wider: Die Wahrscheinlichkeit, mindestens ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden, welches eine Unterbrechung der planmäßigen Dosierung bedarf, lag für die AR101-Gruppe in der Dosissteigerungsphase statistisch signifikant bei 1,7778 (95 %- KI = [1,2088; 2,6145]), in der Erhaltungsphase nahm das relative Risiko auf 1,1818 (95 %- KI = [0,7709; 1,8118]) ab und konnte nicht mehr als statistisch signifikant nachgewiesen werden.

Die detaillierten Analysen der in Tabelle 4-493 dargestellten Effektschätzer sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

- Studie gesamt: Tabelle 4-494,

- Initiale Aufdosierung: Tabelle 4-495,
- Dosissteigerung: Tabelle 4-496,
- Erhaltungsphase: Tabelle 4-497

Tabelle 4-494: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, gesamte Studie		372	124			
	Ja	163 (43,82)	37 (29,84)	0,1398 (0,0401-0,2395)	1,8338 (1,186-2,8355)	1,4685 (1,0951-1,9692)
	Nein	209 (56,18)	87 (70,16)			
	p*	0,006		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-495: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, initiale Aufdosierung		372	124			
	Ja	2 (0,54)	0 (0,00)	0,0054 (-0,0075-0,0183)		1,676 (0,081-34,674)
	Nein	370 (99,46)	124 (100,00)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-496 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Dosissteigerung		372	124			
	Ja	128 (34,41)	24 (19,35)	0,1505 (0,0568-0,2442)	2,1858 (1,3335-3,5829)	1,7778 (1,2088-2,6145)
	Nein	244 (65,59)	100 (80,65)			
	p*	0,0016		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-497: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		372	124			
	Ja	78 (20,97)	22 (17,74)	0,0323 (-0,0493-0,1138)	1,2301 (0,7284-2,0773)	1,1818 (0,7709-1,8118)
	Nein	294 (79,03)	102 (82,26)			
	p*	0,4381		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-498: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	1 (50)	0 (0)	258 (52,5)	86 (95,6)	171 (76)	38 (92,7)	430 (59,9)	124 (94,7)
Behandlungs-bedingt	1 (50)	0 (0)	233 (47,5)	86 (95,6)	54 (24)	3 (7,3)	288 (40,1)	7 (5,3)
TOTAL	2 (100)	0 (0)	491 (100)	90 (100)	225 (100)	41 (100)	718 (100)	131 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-498 wird die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosis führen, bei den Patienten aus der Studie ARC003 dargestellt. Während der Dosissteigerung wurden 491 dieser Ereignisse in der AR101-Gruppe beobachtet, 47,5 % waren behandlungsbedingt. In der Placebogruppe wurden in dieser Phase 90 solcher Ereignisse beobachtet, 95,6 % davon behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden in der AR101-Gruppe 225 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosis führen, beobachtet, davon waren 24 % behandlungsbedingt. Weitere 41 unerwünschte Ereignisse dieser Art traten im Placebo-Arm auf, 7,3 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-499: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	1 (50)	-	0 (0)	1 (100)	1 (33,3)	1 (100)
Grad 2	-	-	0 (0)	-	1 (100)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
Grad 3	-	-	1 (50)	-	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	1 (50)	-	1 (100)	1 (100)	2 (66,7)	1 (100)
≥ 3	-	-	1 (50)	-	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
TOTAL	-	-	2 (100)	-	1 (100)	1 (100)	3 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-499 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der Studie ARC003, welche zu einer Unterbrechung der Dosis führten. In der Dosissteigerungsphase wurden 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der AR101-

Gruppe beobachtet, eines waren behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-500). In der Erhaltungsphase wurde in der AR101-Gruppe und der Placebo-Gruppe je ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welche zu einer Unterbrechung der Dosis führte, festgestellt. Beide wurden als nicht behandlungsbedingt eingeschätzt (s. Tabelle 4-500).

Tabelle 4-500: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (50)	-	1 (100)	1 (100)	2 (66,7)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	1 (50)	-	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
TOTAL	-	-	2 (100)	-	1 (100)	1 (100)	3 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, in der Studie ARC004

Tabelle 4-501: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

Schweregrad	Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Grad 1	53 (66,3)	23 (76,7)
Grad 2	24 (30)	7 (23,3)
Grad 3	3 (3,8)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	77 (96,3)	30 (100)
≥ 3	3 (3,8)	0 (0)
TOTAL	80 (100)	30 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-501 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, aus der Studie ARC004. 80 unerwünschte Ereignisse dieser Art traten in der Kohorte 1 auf, 3 davon mit dem Schweregrad „schwer“. Weitere 30 dieser Ereignisse wurden in Kohorte 3A festgestellt.

Tabelle 4-502: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen		109	31
	Ja	31 (28,4)	8 (25,8)
	Nein	78 (71,6)	23 (74,2)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-502 ist der Anteil der Probanden aus der Studie ARC004 aufgeführt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zur Unterbrechung der Dosierung führte, aufwies. In der Kohorte 1 zeigten sich bei 28,4 % der Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zur Unterbrechung der Dosierung führte. 25,8 % der Patienten wiesen diese Art der Ereignisse in der Kohorte 3A auf.

Tabelle 4-503: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC004

Kausalität	Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	71 (88,8)	20 (66,7)
Behandlungsbedingt	9 (11,3)	10 (33,3)
TOTAL	80 (100)	30 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-503 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, aus der Studie ARC004. 80 unerwünschte Ereignisse dieser Art traten in der Kohorte 1 auf, 11,3 % waren hierbei behandlungsbedingt. 30 dieser Ereignisse wurden in Kohorte 3A festgestellt, hiervon waren 33,3 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-504: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC004

Schweregrad	Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Grad 1	0 (0)	-
Grad 2	1 (50)	-
Grad 3	1 (50)	-
Grad 4 oder 5	0 (0)	-
≤ 2	1 (50)	-
≥ 3	1 (50)	-
TOTAL	2 (100)	-
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-504 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosis führen, bei den Patienten aus der Studie ARC004 auf. 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosis führten, kamen in der Kohorten 1 vor, diese waren beide nicht behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-476).

Tabelle 4-505: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC004

Kausalität	Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	2 (100)	-
Behandlungsbedingt	0 (0)	-
TOTAL	2 (100)	-
Quelle: (144)		

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, in der Studie ARC010

Tabelle 4-506: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	102 (73,4)	28 (75,7)	66 (71,7)	12 (92,3)	168 (72,7)	40 (80)
Grad 2	-	-	34 (24,5)	9 (24,3)	26 (28,3)	1 (7,7)	60 (26)	10 (20)
Grad 3	-	-	3 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1,3)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	136 (97,8)	37 (100)	92 (100)	13 (100)	228 (98,7)	50 (100)
≥ 3	-	-	3 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1,3)	0 (0)
TOTAL	-	-	139 (100)	37 (100)	92 (100)	13 (100)	231 (100)	50 (100)
Anteil an Probanden mit mind. einem Ereignis	-	-	47 (35,61)	14 (32,56)	30 (22,73)	5 (11,63)	59 (44,7)	16 (37,21)
RR (95 % KI)	-		1,0936 (0,6716-1,7807)		1,9545 (0,8091-4,7216)		1,2012 (0,7797-1,8506)	

RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall.
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-506 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen aus der Studie ARC003. Während der Dosissteigerung ergaben sich 47 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe sowie 14 in der Placebo-Gruppe. In keiner Behandlungsphase ergab sich ein statistisch signifikantes relatives Risiko für einen Behandlungsarm. Dennoch lag in der Erhaltungsphase eine numerische Überlegenheit für mehr derartige Ereignisse im AR101-Studienarm vor.

Es traten in der gesamten Studie insgesamt drei schwere unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, auf. Alle drei Ereignisse fanden in der Dosissteigerungsphase im AR101-Arm statt.

Die detaillierten Analysen der in Tabelle 4-506 dargestellten Effektschätzer sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

- Studie gesamt: Tabelle 4-507,
- Dosissteigerung: Tabelle 4-508,
- Erhaltungsphase: Tabelle 4-509,

Tabelle 4-507: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, gesamte Studie		132	43			
	Ja	59 (44,7)	16 (37,21)	0,0749 (-0,0954-0,2452)	1,3639 (0,6724-2,7663)	1,2012 (0,7797-1,8506)
	Nein	73 (55,3)	27 (62,79)			
	p*	0,3889		0,0049		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Tabelle 4-508 Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Dosissteigerung		132	43			
	Ja	47 (35,61)	14 (32,56)	0,0305 (-0,1335-0,1945)	1,1454 (0,5516-2,3782)	1,0936 (0,6716-1,7807)
	Nein	85 (64,39)	29 (67,44)			
	p*	0,7157		0,0181		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Tabelle 4-509: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		132	43			
	Ja	30 (22,73)	5 (11,63)	0,1110 (-0,0267-0,2487)	2,2353 (0,8081-6,1828)	1,9545 (0,8091-4,7216)
	Nein	102 (77,27)	38 (88,37)			
	p*	0,114		0,0005		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Tabelle 4-510: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	77 (55,4)	35 (94,6)	59 (64,1)	12 (92,3)	136 (58,9)	47 (94)
Behandlungs-bedingt	-	-	62 (44,6)	2 (5,4)	33 (35,9)	1 (7,7)	95 (41,1)	3 (6)
TOTAL	-	-	139 (100)	37 (100)	92 (100)	13 (100)	231 (100)	50 (100)

Quelle: (145)

In der Tabelle 4-510 wird die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosis führten, bei den Patienten aus der Studie ARC010 gezeigt. Während der Dosissteigerung wurden 139 dieser Ereignisse in der AR101-Gruppe beobachtet, 44,6 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden in dieser Phase 37 solcher Ereignisse beobachtet, 5,4 % davon behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurde in der AR101-Gruppe 92 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosis führen, davon 35,9 % behandlungsbedingt, festgestellt. Weitere 13 unerwünschte Ereignisse dieser Art waren es im Placebo-Arm, 7,7 % davon behandlungsbedingt.

Tabelle 4-511: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Grad 2	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
≤ 2	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
≥ 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-511 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosis führen, bei den Patienten aus der Studie ARC010. In der Dosissteigerung wurde ein mildes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis in der AR101-Gruppe beobachtet, welches nicht behandlungsbedingt war (s. Tabelle 4-512).

Tabelle 4-512: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (145)								

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, in der Studie ARC007

Tabelle 4-513: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	5 (71,4)	2 (100)	251 (64,9)	84 (80,8)	21 (75)	6 (100)	277 (65,6)	92 (82,1)
Grad 2	2 (28,6)	0 (0)	122 (31,5)	19 (18,3)	7 (25)	0 (0)	131 (31)	19 (17)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	14 (3,6)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	14 (3,3)	1 (0,9)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	7 (100)	2 (100)	373 (96,4)	103 (99)	28 (100)	6 (100)	408 (96,7)	111 (99,1)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	14 (3,6)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	14 (3,3)	1 (0,9)
TOTAL	7 (100)	2 (100)	387 (100)	104 (100)	28 (100)	6 (100)	422 (100)	112 (100)
Anteil an Probanden mit mind. einem Ereignis	5 (1,48)	1 (0,6)	129 (38,28)	43 (25,6)	16 (4,75)	4 (2,38)	135 (40,06)	46 (27,38)
RR (95 % KI)	2,4926 (0,2935-21,1652)		1,4955 (1,1176-2,0013)		1,9941 (0,6772-5,8713)		1,463 (1,1071-1,9334)	

RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall.
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-513 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, aus der Studie ARC007. Während der Dosissteigerung lag der Anteil der Probanden mit unerwünschten Ereignissen, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe bei 38,28 %, in der Placebo-Gruppe bei 25,6 %. Das relative Risiko in Bezug auf unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, lag statistisch signifikant bei 1,5 (95 %- KI = [1,1176; 2,0013]).

In der gesamten Studie traten in der AR101-Gruppe insgesamt 14 und in der Placebo-Gruppe ein schweres unerwünschtes Ereignis auf, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten. Alle derartigen schweren TEAEs traten in der Dosissteigerungsphase auf.

Die detaillierten Analysen der in Tabelle 4-513 dargestellten Effektschätzer sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

- Studie gesamt: Tabelle 4-514,
- Initiale Aufdosierung: Tabelle 4-515,
- Dosissteigerung: Tabelle 4-516,
- Erhaltungsphase: Tabelle 4-517

Tabelle 4-514: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, gesamte Studie		337	168			
	Ja	135 (40,06)	46 (27,38)	0,1268 (0,038-0,2155)	1,7725 (1,1845-2,6524)	1,463 (1,1071-1,9334)
	Nein	202 (59,94)	122 (72,62)			
	p*	0,0051		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Tabelle 4-515: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, initiale Aufdosierung		337	168			
	Ja	5 (1,48)	1 (0,6)	0,0089 (-0,0112-0,0289)	2,5151 (0,2915-21,7012)	2,4926 (0,2935-21,1652)
	Nein	332 (98,52)	167 (99,4)			
	p*	0,6688		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Tabelle 4-516: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Dosissteigerung		337	168			
	Ja	129 (38,28)	43 (25,6)	0,1268 (0,0391-0,2146)	1,8029 (1,1962-2,7173)	1,4955 (1,1176-2,0013)
	Nein	208 (61,72)	125 (74,4)			
	p*	0,0046		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Tabelle 4-517: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, 300 mg täglich		337	168			
	Ja	16 (4,75)	4 (2,38)	0,0237 (-0,0124-0,0598)	2,0436 (0,6724-6,2115)	1,9941 (0,6772-5,8713)
	Nein	321 (95,25)	164 (97,62)			
	p*	0,1988		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Tabelle 4-518: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	3 (42,9)	2 (100)	232 (59,9)	94 (90,4)	17 (60,7)	6 (100)	252 (59,7)	102 (91,1)
Behandlungs-bedingt	4 (57,1)	0 (0)	155 (40,1)	10 (9,6)	11 (39,3)	0 (0)	170 (40,3)	10 (8,9)
TOTAL	7 (100)	2 (100)	387 (100)	104 (100)	28 (100)	6 (100)	422 (100)	112 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-518 wird die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosis führen, bei den Patienten aus der Studie ARC007 dargestellt. Während der Dosissteigerung wurden 387 dieser Ereignisse in der AR101-Gruppe beobachtet, 40,1 % waren behandlungsbedingt. In der Placebogruppe wurden in dieser Phase 104 unerwünschter Ereignisse beobachtet, 9,6 % davon behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden in der AR101-Gruppe 28 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosis führen, davon 39,3 % behandlungsbedingt, festgestellt. 6 unerwünschte Ereignisse dieser Art waren es im Placebo-Arm, keines davon behandlungsbedingt.

Tabelle 4-519: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
Grad 2	-	-	1 (100)	0 (0)	-	-	1 (100)	0 (0)
Grad 3	-	-	0 (0)	1 (100)	-	-	0 (0)	1 (100)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	1 (100)	0 (0)	-	-	1 (100)	0 (0)
≥ 3	-	-	0 (0)	1 (100)	-	-	0 (0)	1 (100)
TOTAL	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-519 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosis führten, bei den Patienten aus der Studie ARC007. In der Dosissteigerung wurde jeweils ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis in der AR101-

Gruppe und in der Placebo-Gruppe beobachtet, beide waren nicht behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-520).

Tabelle 4-520: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Quelle: (149)								

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führen, in der Studie ARC003

Tabelle 4-521: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	0 (0)	2 (100)	183 (84,3)	6 (75)	25 (54,3)	8 (88,9)	208 (79,1)	16 (84,2)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	32 (14,7)	2 (25)	21 (45,7)	1 (11,1)	53 (20,2)	3 (15,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,8)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	0 (0)	2 (100)	215 (99,1)	8 (100)	46 (100)	9 (100)	261 (99,2)	19 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,8)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	2 (100)	217 (100)	8 (100)	46 (100)	9 (100)	263 (100)	19 (100)
Anteil an Probanden mit mind. einem Ereignis	0 (0)	1 (0,81)	73 (19,62)	6 (4,84)	21 (5,65)	3 (2,42)	84 (22,58)	10 (8,06)
RR (95 % KI)	0,9919 (0,9763-1,0078)		4,0556 (1,8092-9,091)		2,3333 (0,7081-7,6892)		2,8 (1,5012-5,2225)	

RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall.
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-521 wird die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führten, bei den Patienten aus der Studie ARC003 gezeigt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 73 unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führten, bei den Patienten aus der AR101-Gruppe festgestellt (19,6 %). Im Placebo-Arm waren es 6 solcher Ereignisse (4,8 %). Das relative Risiko lag hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führten, statistisch signifikant bei 4,0556 (95 %- KI = [1,8092-9,091]). Während der Erhaltungsphase traten insbesondere in der AR101-Gruppe weniger derartige Ereignisse auf und das relative Risiko reduzierte sich folglich auf 2,33(95 %- KI = [0,7081-7,6892]) – und war nicht mehr statistisch signifikant.

Es traten insgesamt 2 schwere unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führten, bei den Patienten aus dem AR101-Arm auf. Das entspricht einem Anteil von 0,9 % an allen Schweregraden der entsprechenden TEAEs. Beide traten in der Dosissteigerungsphase auf.

Die detaillierten Analysen der in Tabelle 4-521 dargestellten Effektschätzer sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

- Studie gesamt: Tabelle 4-522,
- Initiale Aufdosierung: Tabelle 4-523,
- Dosissteigerung: Tabelle 4-524,
- Erhaltungsphase: Tabelle 4-525

Tabelle 4-522: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führen, gesamte Studie		372	124			
	Ja	84 (22,58)	10 (8,06)	0,1452 (0,0655-0,2248)	3,325 (1,6668-6,633)	2,8 (1,5012-5,2225)
	Nein	288 (77,42)	114 (91,94)			
	p*	0,0004		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-523: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führen, initiale Aufdosierung		372	124			
	Ja	0 (0)	1 (0,81)	0,0081 (-0,0011-0,0172)	-	0,9919 (0,9763-1,0078)
	Nein	372 (100)	123 (99,19)			
	p*	0,25		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-524: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führen, Dosissteigerung		372	124			
	Ja	73 (19,62)	6 (4,84)	0,1478 (0,0735-0,2222)	4,8016 (2,0334-11,3381)	4,0556 (1,8092-9,0910)
	Nein	299 (80,38)	118 (95,16)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-525: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führen, Erhaltungsphase		372	124			
	Ja	21 (5,65)	3 (2,42)	0,0323 (-0,0114-0,0759)	2,4131 (0,7073-8,233)	2,3333 (0,7081-7,6892)
	Nein	351 (94,35)	121 (97,58)			
	p*	0,1471		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Tabelle 4-526: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	2 (100)	49 (22,6)	7 (87,5)	18 (39,1)	9 (100)	67 (25,5)	18 (94,7)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	168 (77,4)	1 (12,5)	28 (60,9)	0 (0)	196 (74,5)	1 (5,3)
TOTAL	0 (0)	2 (100)	217 (100)	8 (100)	46 (100)	9 (100)	263 (100)	19 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-526 wird die Anzahl der behandlungsbedingten UE, welche zu einer Reduzierung der Dosis führen, bei den Patienten aus der Studie ARC003 dargestellt. Während der Dosissteigerung wurden 217 dieser Ereignisse in der AR101-Gruppe festgestellt, 77,4 % aus behandlungsbedingten Gründen. In der Placebo-Gruppe wurden in dieser Phase 8 solcher Ereignisse beobachtet, 7 davon nicht behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurde in der AR101-Gruppe 46 UE, welche zu einer Reduzierung der Dosis führten, davon 39,1 % nicht behandlungsbedingt, festgestellt. Weitere 9 Patienten aus dem Placebo-Arm zeigten in dieser Phase unerwünschte Ereignisse dieser Art, alle nicht behandlungsbedingt.

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führen, in der Studie ARC004

Tabelle 4-527: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

Schweregrad	Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Grad 1	2 (100)	7 (100)
Grad 2	-	-
Grad 3	-	-
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	2 (100)	7 (100)
≥ 3	-	-
TOTAL	2 (100)	7 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-527 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, aus der Studie ARC004 auf. Es traten in der Kohorte 1 zwei milde unerwünschte Ereignisse und in der Kohorte 3A sieben milde unerwünschte Ereignisse auf, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen.

Tabelle 4-528: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen		103	31
	Ja	2 (1,8)	2 (6,5)
	Nein	107 (98,2)	29 (93,5)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-528 wird der Anteil der Patienten, der mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Studie ARC004 hatte, gezeigt. 1,8 % der Patienten aus der Kohorte 1 sowie 6,5 % der Patienten aus der Kohorte 3A wiesen derartige Ereignisse auf. Jeweils eines aus jeder Kohorte stellt sich als behandlungsbedingt heraus (s. Tabelle 4-529).

Tabelle 4-529: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC004

Kausalität	Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	1 (50)	5 (71,4)
Behandlungsbedingt	1 (50)	2 (28,6)
TOTAL	2 (100)	7 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-529 zeigt die behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in der Studie ARC004. Von den 2 unerwünschten Ereignissen in der Kohorte 1 der Studie ARC004, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, war eins (50 %) behandlungsbedingt. 7 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, tauchten in der Kohorte 3A auf, davon waren 28,6 % behandlungsbedingt.

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führen, in der Studie ARC010

Tabelle 4-530: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	53 (77,9)	0 (0)	14 (87,5)	0 (0)	67 (79,8)	0 (0)
Grad 2	-	-	15 (22,1)	1 (100)	2 (12,5)	0 (0)	17 (20,2)	1 (100)
Grad 3	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	68 (100)	1 (100)	16 (100)	0 (0)	84 (100)	1 (100)
≥ 3	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	68 (100)	1 (100)	16 (100)	0 (0)	84 (100)	1 (100)
Anteil an Probanden mit mind. einem Ereignis	-	-	19 (14,39)	1 (2,33)	7 (5,3)	0 (0)	23 (17,42)	1 (2,33)
RR (95 % KI)	-		6,1894 (0,8535-44,8826)		4,962 (0,289-85,132)		7,4924 (1,0425-53,8505)	

RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall.
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-530 wird die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führen bei den Patienten aus der Studie ARC010, gezeigt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 19 unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führten, bei den Patienten aus der AR101-Gruppe festgestellt (14,4 %). Im Placebo-Arm trat ein derartiges Ereignis auf (2,3 %). In der Erhaltungsphase war der Anteil 7 Probanden (5,3 %) in der AR101 Gruppe, in der Placebo-Gruppe trat kein Ereignis auf. Das relative Risiko lag für die AR101-Gruppe über die gesamte Studie bei 7,4924 (95 %- KI = [1,0425-53,8505]).

Die detaillierten Analysen der in Tabelle 4-530 dargestellten Effektschätzer sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

- Studie gesamt: Tabelle 4-531,
- Dosissteigerung: Tabelle 4-532,
- Erhaltungsphase: Tabelle 4-533

Tabelle 4-531: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führen, gesamte Studie		132	43			
	Ja	23 (17,42)	1 (2,33)	0,1510 (0,0326-0,2694)	8,8624 (1,1599-67,7166)	7,4924 (1,0425-53,8505)
	Nein	109 (82,58)	42 (97,67)			
	p*	0,0124		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Tabelle 4-532: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führen, Dosissteigerung		132	43			
	Ja	19 (14,39)	1 (2,33)	0.1207 (0,0112-0,2302)	7,0619 (0,9166-54,4105)	6,1894 (0,8535-44,8826)
	Nein	113 (85,61)	42 (97,67)			
	p*	0,0288		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Tabelle 4-533: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führen, Erhaltungsphase		132	43			
	Ja	7 (5,3)	0 (0)	0.0530 (-0,0144-0,1205)	-	4,962 (0,289-85,132)
	Nein	125 (94,7)	43 (100)			
	p*	0,1962		0,0005		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Tabelle 4-534: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	6 (8,8)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	6 (7,1)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	62 (91,2)	0 (0)	16 (100)	0 (0)	78 (92,9)	0 (0)
TOTAL	-	-	68 (100)	1 (100)	16 (100)	0 (0)	84 (100)	1 (100)

Quelle: (145)

In Tabelle 4-534 ist die Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC010 dargestellt. Während der Dosissteigerung wurden 68 dieser Ereignisse in der AR101-Gruppe festgestellt, 91,2 % wurden als behandlungsbedingt eingeschätzt. In der Placebo-Gruppe trat lediglich ein nicht behandlungsbedingtes Ereignis auf. In der Erhaltungsphase wurden in der AR101-Gruppe 16 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosis führen, erfasst, davon waren alle behandlungsbedingt.

Tabelle 4-535: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 2	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Grad 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
≤ 2	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
≥ 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-535 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosis führen, bei den Patienten aus der Studie ARC010. In der Dosissteigerung wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis in der AR101-Gruppe beobachtet, welches nicht behandlungsbedingt war (s. Tabelle 4-536).

Tabelle 4-536: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (145)								

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führen, in der Studie ARC007

Tabelle 4-537: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	1 (100)	0 (0)	139 (65)	12 (75)	5 (50)	0 (0)	145 (64,4)	12 (75)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	68 (31,8)	4 (25)	5 (50)	0 (0)	73 (32,4)	4 (25)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	7 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (3,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (100)	0 (0)	207 (96,7)	16 (100)	10 (100)	0 (0)	218 (96,9)	16 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	7 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (3,1)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	214 (100)	16 (100)	10 (100)	0 (0)	225 (100)	16 (100)
Anteil an Probanden mit mind. einem Ereignis	1 (0,3)	0 (0)	65 (19,29)	9 (5,36)	6 (1,78)	0 (0)	71 (21,07)	9 (5,36)
RR (95 % KI)	1,5 (0,061-36,629)		3,6004 (1,8386-7,0505)		6,5 (0,368-114,711)		3,9327 (2,0158-7,6727)	

RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall.
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-537 wird die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führen bei den Patienten aus der Studie ARC003 gezeigt. Während der Dosissteigerungsphase lag der Anteil der Probanden, welche mind. ein unerwünschtes Ereignis aufwiesen, das zu einer Reduzierung der Dosis führte, bei 19,29 %. Im Placebo-Arm lag dieser Anteil bei 5,36 %. Das relative Risiko lag statistisch signifikant bei 3,6004 (95 %-KI = [1,8686; 7,0505]). Während der 300 mg täglich sank der Anteil der Probanden welche mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosis führte, auf 1,78 %. In der Placebo-Gruppe konnte dies bei keinem Patienten beobachtet werden. Das relative Risiko lag für die Erhaltungsphase bei 6,5 (95 %- KI = [0,368;114,711]).

In der gesamten Studie konnten 7 schwere unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosis führten, in der AR101-Gruppe festgestellt werden. Alle Ereignisse traten in der Dosissteigerungsphase auf. Damit lag der Anteil an schweren UEs bei 3,3 %.

Die detaillierten Analysen der in Tabelle 4-537 dargestellten Effektschätzer sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

- Studie gesamt: Tabelle 4-538,

- Initiale Aufdosierung: Tabelle 4-539,
- Dosissteigerung: Tabelle 4-540,
- 300 mg täglich: Tabelle 4-541

Tabelle 4-538: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führen, gesamte Studie		337	168			
	Ja	71 (21,07)	9 (5,36)	0,1571 (0,0895-0,2247)	4,7155 (2,2935-9,6954)	3,9327 (2,0158-7,6727)
	Nein	266 (78,93)	159 (94,64)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Tabelle 4-539: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führen, initiale Aufdosierung		337	168			
	Ja	1 (0,3)	0 (0)	0,003 (-0,0053-0,0112)	-	1,5 (0,061-36,629)
	Nein	336 (99,7)	168 (100)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Tabelle 4-540: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führen, Dosissteigerung		337	168			
	Ja	65 (19,29)	9 (5,36)	0,1393 (0,0738-0,2048)	4,2218 (2,0467-8,7084)	3,6004 (1,8386-7,0505)
	Nein	272 (80,71)	159 (94,64)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Tabelle 4-541: Anzahl der Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI] ***	RR [95 % KI] ***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führen, Erhaltungsphase		337	168			
	Ja	6 (1,78)	0 (0)	0,0178 (-0,0023-0,0379)	-	6,5 (0,368-114,711)
	Nein	331 (98,22)	168 (100)			
	p*	0,1852		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Tabelle 4-542: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten aus der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	14 (6,5)	14 (87,5)	1 (10)	0 (0)	15 (6,7)	14 (87,5)
Behandlungs-bedingt	1 (100)	0 (0)	200 (93,5)	2 (12,5)	9 (90)	0 (0)	210 (93,3)	2 (12,5)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	214 (100)	16 (100)	10 (100)	0 (0)	225 (100)	16 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-542 wird die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosis führten, bei den Patienten aus der Studie ARC007 dargestellt. Während der Dosissteigerung wurden 214 dieser Ereignisse in der AR101-Gruppe beobachtet, 93,5 % waren behandlungsbedingt. In der Placebogruppe wurden in dieser Phase 16 unerwünschter Ereignisse beobachtet, 12,5 % davon behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden in der AR101-Gruppe 10 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosis führen, davon 90 % behandlungsbedingt, festgestellt.

Zusammenfassung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der Dosierung führen - RCT

Eine Besonderheit der Erdnussallergie ist die Unvorhersehbarkeit der Symptomschwere aufgrund der hohen Variabilität des Schwellenwerts für schwerere Symptome, sowohl zwischen verschiedenen Patienten als auch patientenindividuell. Verschiedenste Faktoren und Umstände können diesen Schwellenwert für allergische Reaktionen auf Erdnüsse maßgeblich reduzieren. Um allen Patienten eine erfolgreiche Desensibilisierung zu ermöglichen und gleichzeitig auf patientenindividuelle Unterschiede, wie z.B. das Auftreten von UEs, einzugehen, erlaubte das standardisierte Dosierungsprotokoll eine individuelle Anpassung der Dosierung, falls nach Ermessen des Arztes erforderlich. Alle unerwünschten Ereignisse, die zu einer Abweichung der planmäßigen Dosierung im Sinne einer Unterbrechung oder Reduzierung der Dosierung führten, wurden während des gesamten Behandlungszeitraums erhoben. Alle UEs, die eine Reduzierung der Dosis oder eine Unterbrechung der Dosierung erforderlich machten, sind Teil der Analyse zum Sicherheitsprofil von AR101 und können Aufschluss über die Therapieadhärenz und den Umgang mit möglichen Rückschlägen im planmäßigen Dosierungsprotokoll der Immuntherapie geben.

Es zeigte sich, dass in allen für die Nutzenbewertung von AR101 herangezogenen Studien in der AR101-Gruppe der Anteil Probanden mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das zu einer Abweichung der planmäßigen Dosierung führte, höher lag als in der Kontrollgruppe (s. Tabelle 4-543). In der Gesamtschau der AR101-Gruppe ergab sich, dass in der späten Studienphase, d. h. der Erhaltungstherapie, deutlich weniger derartige Interventionen in die Dosierung notwendig waren als bei Betrachtung der gesamten Studiendauer. Insbesondere zu Beginn sieht das Behandlungsschema von AR101 hohe prozentuale Dosissteigerungen vor: In den ersten 6 Behandlungswochen in der Dosissteigerungsphase erhöht sich die täglich einzunehmende Dosis planmäßig alle 2 Wochen um bis zu 100 % (38) (z. B. von 40 mg auf 80 mg AR101 in Dosisstufe 6, s. Abbildung 4-6). In der späteren Phase der Dosissteigerung sind diese Steigerungen deutlich geringer. Das spiegelt sich in den Ergebnissen wider. Bei Betrachtung der gesamten Studiendauer lag das relative Risiko in den Studien ARC003, ARC010 und ARC007 für die AR101-Gruppe etwa in Bezug auf die *Reduzierung der Dosierung aufgrund von UE* bei 2,8 (KI 1,501-5,223), 7,5 (KI 1,043-53,851) und 3,9 (KI 2,016-7,673). Bei Betrachtung der späten Studienphase, d. h. alleiniger Erhaltungstherapie, lag das entsprechende relative Risiko deutlich niedriger und war nicht mehr statistisch signifikant: ARC003 RR 2,33 (KI 0,708-7,689) und ARC010 RR 4,962 (KI (0,289-85,132). Darüber hinaus traten in allen Studien nur wenige schwere UEs, die zu einer Änderung der planmäßigen Dosierung führten, auf – die überwiegende Mehrheit dieser Ereignisse trat in der frühen Behandlungsphase auf.

Der kontinuierliche desensibilisierende Effekt durch die Therapie mit AR101 sowie die Möglichkeit, das standardisierte Dosierungsprotokoll individuell anzupassen, falls nach Ermessen des Arztes erforderlich, ermöglichen eine geeignete und zweckmäßige Behandlung für alle betroffenen Kinder mit Erdnussallergie.

Tabelle 4-543: Zusammenfassung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der Dosierung führen über alle Studien

	Studie gesamt				*Erhaltungsphase (Maintenance only)*			
Patienten mit mindestens einem Ereignis	**AR101 n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**	**AR101 n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
Abweichung von planmäßiger Dosierung								
Unterbrechung der Dosierung aufgrund TEAE								
ARC003	163 (43,82)	37 (29,84)	1,4685 (1,0951-1,9692)	0,006	78 (20,97)	22 (17,74)	1,1818 (0,7709-1,8118)	0,4381
ARC004 Kohorte1 (28 Wochen) Kohorte 3A (56 Wochen)	 31 (28,44) 8 (25,81)	 -	 -	 -	 -	 -	 -	 -
ARC010	59 (44,7)	16 (37,21)	1,2012 (0,7797-1,8506)	0,114	30 (22,73)	5 (11,63)	1,9545 (0,8091-4,7216)	0,3889
ARC007	135 (40,06)	46 (27,38)	1,463 (1,1071-1,9334)	0,0051	-	-	-	-
Reduzierung der Dosierung aufgrund TEAE								
ARC003	84 (22,58)	10 (8,06)	2,8000 (1,5012-5,2225)	0,0004	21 (5,65)	3 (2,42)	2,3333 (0,7081-7,6892)	0,1471
ARC004 Kohorte1 (28 Wochen) Kohorte 3A (56 Wochen)	 2 (1,83) 2 (6,45)	 -	 -	 -	 -	 -	 -	 -
ARC010	23 (17,42)	1 (2,33)	7,4924 (1,0425-53,8505)	0,0124	7 (5,3)	0 (0)	4,962 (0,289-85,132)	0,1962
ARC007	71 (21,07)	9 (5,36)	3,9327 (2,0158-7,6727)	<0,0001	-	-	-	-
Quellen: (143-145, 149)								

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt. Eine Rationale zu dieser Vorgehensweise wird in der Methodik unter 4.2.5.3 gegeben.

Übertragbarkeit in den deutschen Versorgungskontext:

Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Die Studien ARC003/ARC004 und ARC010 repräsentieren direkt den europäischen Versorgungskontext, da die Studie ARC010 komplett, und ARC003/ARC004 zum Teil in Europa durchgeführt wurden. Der Anteil deutscher Patienten in der europäischen Studie ARC010 beträgt etwa 16 %. Ein Teil der Patienten der Studie ARC003 sowie alle Patienten der Studie ARC007 wurden im nordamerikanischen Versorgungskontext (USA und Kanada) behandelt und untersucht. Dieser kann als übertragbar angesehen werden, da obwohl die Häufigkeit der Erdnussallergie in den USA im Vergleich zu Europa bzw. Deutschland als höher eingeschätzt wird, die generelle Natur der Krankheit mit großer Wahrscheinlichkeit als weitestgehend unabhängig von regionalen Unterschieden angesehen werden (128-132, 146). Es existieren keine Anzeichen für eine unterschiedliche Ausprägung der Symptome in verschiedenen Regionen, was sich in vergleichbaren Behandlungsleitlinien widerspiegelt (9, 10, 17, 84, 136, 137, 147). Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse und Ermittlung von Schweregrad und Kausalität erfolgt in allen zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien nach internationalen Standards und ist damit vollständig übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.1.3.1.13 Veränderung der Asthmakontrolle – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-544: Operationalisierung des Endpunkts: Veränderung der Asthmakontrolle

Studie	Operationalisierung
ARC003	***Veränderung der Asthmakontrolle im Asthmakontrolltest (ACT)*** Bei Patienten mit Erdnussallergie liegt häufig Asthma als Komorbidität vor. Generell wurden Erdnussallergie Patienten mit schwerem (Kriterien 5 oder 6 des National Heart, Lung, and Blood Institute NHLBI von 2007) oder unkontrolliertem Asthma (siehe Ausschlusskriterien) in den Studien nicht zugelassen. Demzufolge hatten alle Patienten bei Studieneintritt entweder kein oder kontrolliertes Asthma. Die Asthmakontrolle wurde nur bei Patienten mit Asthma unter Verwendung des etablierten und validierten Asthmakontrolltests (ACT) (88-90) als Fragebogen zu Studienbeginn, bei einer Dosierung von 80 mg während der Dosissteigerung, am Ende der Dosissteigerung und zum Ende der Studie durchgeführt. Die Veränderung der Asthmakontrolle wurden nach Behandlungsgruppe für die Altersgruppen 4 bis 11 Jahre und 12 bis 17 Jahre analysiert. Der ACT für Probanden im Alter von 4 bis 11 Jahren beinhaltete 4 Fragen für den Probanden und 3 Fragen für die Eltern. Die Gesamtpunktzahl (Summe der 7 Fragen) reichte dabei von 0 (schlechteste Kontrolle) bis 27 (totale Kontrolle). Der ACT für Probanden ab 12 Jahren bestand aus 5 Fragen und die Gesamtpunktzahl (Summe der 5 Fragen) reichte von 5 (schlechteste Kontrolle) bis 25 (totale Kontrolle). Eine Gesamtpunktzahl von 19 oder weniger bedeutete, dass das Asthma nicht ausreichend kontrolliert war (88-90). Wenn eine der Fragen unbeantwortet geblieben ist, wurde der gesamte ACT-Wert für dieses Thema nicht berechnet. Im Folgenden sind die Fragen des Asthmakontrolltests dargestellt: *4 - 11 Jahre* 1. Wie ist dein Asthma heute? 2. Wie schlimm ist dein Asthma beim Rennen, Trainieren oder beim Sport? 3. Hustest du wegen deinem Asthma? 4. Wachst du in der Nacht wegen deinem Asthma auf? 5. An wie vielen Tagen hatte Ihr Kind in den letzten 4 Wochen tagsüber Asthma-Symptome? 6. An wie vielen Tagen hatte Ihr Kind in den letzten 4 Wochen wegen des Asthmas pfeifende Atemgeräusche? 7. An wie vielen Tagen ist Ihr Kind in den letzten 4 Wochen nachts wegen des Asthmas aufgewacht? *12 - 17 Jahre* 1. Wie oft hat Ihr Asthma Sie in den letzten 4 Wochen daran gehindert, bei der Arbeit, in der Schule/im Studium oder zu Hause so viel zu erledigen wie sonst? 2. Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen unter Kurzatmigkeit gelitten? 3. Wie oft sind Sie in den letzten 4 Wochen wegen Ihrer Asthmabeschwerden nachts wach geworden oder morgens früher als gewöhnlich aufgewacht? 4. Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen Ihr Notfallmedikament zur Inhalation eingesetzt? 5. Wie gut hatten Sie in den letzten 4 Wochen Ihr Asthma unter Kontrolle?

Studie	Operationalisierung
	Analysepopulation Alle Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden in der Safety-Population durchgeführt. Diese schließt alle Probanden ein, die mindestens eine Dosis eines randomisierten Studienprodukts erhalten haben (davon ausgeschlossen sind Lebensmittel, die während der *DBPCFC* verabreicht wurden). Zur Einhaltung der statistischen Anforderungen des G-BA und des IQWiG, wurden Teile der Analysen post-hoc durchführt. Diese sind mit den entsprechenden Quellen gekennzeichnet.
ARC004	Operationalisierung wie in ARC003
ARC007	Operationalisierung wie in ARC003
ARC010	Operationalisierung wie in ARC003

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-545: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt: Veränderung der Asthmakontrolle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARC003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC004	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARC003, ARC007 und ARC010 sind randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studien. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Der Asthmakontrolltest ist etablierter und validierter Fragebogen zur Einschätzung der Asthmakontrolle. Wenn eine der Fragen unbeantwortet geblieben ist, wurde der gesamte ACT-Wert für dieses Thema nicht berechnet.

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die eine Verzerrung der Ergebnisse vermuten lassen. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 in den Kohorten 1 und 3A weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. Das Verzerrungspotential der Asthmakontrolle wird daher trotz des unverblindeten und unkontrollierten Studiendesigns der Studie ARC004 als niedrig eingeschätzt, da es sich um einen adäquaten Fragebogen handelt und keine weiteren Aspekte vorliegen, die eine Verzerrung der Ergebnisse vermuten lassen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung der Asthmakontrolle in der Studie ARC003

Tabelle 4-546: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) in der Studie ARC003

Veränderung der Asthma-kontrolle, Patienten 4 - 11 Jahre	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	110	24	23,555 (2,929)	-	41	24	23,585 (4,61)	-	-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	109	25	24,101 (2,728)	0,547 (3,188)	40	25	24,7 (2,323)	1 (2,389)	-0,452632	-1,625113-0,71985	0,4464	-0,1522 (-0,5402-0,2358)
Dosissteigerung 300 mg Visit	103	25	24,223 (2,664)	0,471 (2,99)	45	26	24,711 (2,312)	1,114 (2,435)	-	-	-	-
Abschluss-visite	99	25	24,343 (3,048)	0,506 (3,612)	44	25,5	24,591 (3,06)	0,794 (3,616)	-0,287789	-1,756422-1,180845	0,6985	-0,0804 (-0,4825-0,3218)
Vorzeitiger Studienabbruch	26	24	23,038 (3,549)	-0,44 (4,302)	2	24	24 (2,828)	-1,5 (2,121)	-	-	-	-
Unscheduled	2	24,5	24,5 (3,536)	1 (1,414)	0	0	-	-	-	-	-	-

SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-546 sind die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 dargestellt. Die Asthmakontrolle wurde nur bei Patienten mit Asthma unter Verwendung des etablierten und validierten Asthmakontrolltests (ACT) als Fragebogen zu Studienbeginn, bei einer Dosierung von 80 mg während der Dosissteigerung, am Ende der Dosissteigerung (300 mg) und zum Ende der Studie durchgeführt. Die Mittelwerte reichen hierbei von 0 (schlechteste Kontrolle) bis 27 (totale Kontrolle).

In der Baseline lagen 110 Werte von 110 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 41 Werte von 41 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Im AR101-Arm lag zur Baseline ein Mittelwert von 23,56 vor, dieser stieg während der 80 mg Dosissteigerung leicht auf 24,1 und zum Ende der Dosissteigerung auf 24,22. In der Abschlussvisite lag der Mittelwert in dieser Gruppe bei 24,34. Die Standardabweichung ist jeweils mit einem Wert über 2 angegeben. Zwei außerplanmäßige Messungen wurden in der AR101-Gruppe vorgenommen. In der Placebo-Gruppe lässt sich ein ähnlicher Trend verzeichnen. Es liegt kein statistisch signifikanter, bedeutsamer Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-547: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) in der Studie ARC003

Veränderung der Asthmakontrolle, Patienten zwischen 12 - 17 Jahren	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	75	24	23,213 (1,926)		21	24	23,095 (1,7)		-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	67	24	23,328 (2,092)	0,067 (1,812)	20	23	22,35 (3,422)	-0,667 (3,678)	0,733333	-0,530509-1,997176	0,2514	0,3146 (-0,2144-0,8437)
Dosissteigerung 300 mg Visit	58	24	23,379 (1,954)	0,2 (2,373)	22	24	22,545 (3,474)	-0,65 (4,133)	-	-	-	-
Abschluss-visite	61	24	23,721 (1,984)	0,462 (2,128)	21	25	23,81 (1,834)	0,706 (1,795)	-0,244344	-1,389319-0,900631	0,6715	-0,1208 (-0,6687-0,4272)
Vorzeitiger Studienabbruch	21	24	23,571 (1,859)	0,059 (2,68)	3	25	24,667 (0,577)	1,667 (1,155)	-	-	-	-
Unscheduled	2	24	24 (1,414)	0,5 (2,121)	1	19	19()	-2()	-	-	-	-

SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-547 zeigt die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003. Zur Baseline lagen 75 Werte von 75 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 21 Werte von 21 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe lag in der Baseline ein Mittelwert von 23,21 vor. In der Abschlussvisite lag der Mittelwert in dieser Gruppe bei 23,72. Die Standardabweichung lag jeweils etwa bei 2. Zwei außerplanmäßige Messungen wurden in der AR101-Gruppe vorgenommen. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 23,095, fiel während der Dosissteigerung bei 80 mg leicht auf 22,35 und stieg etwas bei 300 mg auf 22,545 an. In der Abschlussvisite stieg dieser Mittelwert auf 23,81. Es lassen sich keine negativen signifikanten oder relevanten Effekte durch Behandlung mit AR101 oder Placebo auf die Asthmakontrolle feststellen.

Veränderung der Asthmakontrolle in der Studie ARC004

Tabelle 4-548: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) in der Studie ARC004

Veränderung der Asthmakontrolle, Patienten 4 - 11 Jahre	Kohorte 1				Kohorte 3A			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)
Baseline ARC003	75	24	23,213 (1,926)		75	24	23,213 (1,926)	
Baseline ARC004	19	24	22,895 (2,355)		3	23	22,667 (2,517)	
Abschluss-visite	19	25	24,105 (2,132)	1 (1,604)	2	24	24 (1,414)	1,5 (2,121)
Vorzeitiger Studienabbruch	2	23,5	23,5 (2,121)	2 (,)	-	-	-	-
SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

In der Tabelle 4-548 sind die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den Patienten zwischen 4 – 11 Jahren in der Studie ARC004 aufgezeigt. Die Asthmakontrolle wurde als Fragebogen zu Studienbeginn der Studie ARC003 und ARC004 als auch und zum Ende der Studie ARC004 bei Patienten mit Asthma unter Verwendung des etablierten und validierten Asthmakontrolltests (ACT) durchgeführt. Die Mittelwerte sind von 0 (schlechteste Kontrolle) bis 27 (totale Kontrolle) skaliert.

Zur Baseline der Studie ARC004 lagen 19 Werte von 19 Patienten aus der Kohorte 1 sowie 3 Werte von 3 Patienten aus der Kohorte 3A vor. In der Baseline der Studie ARC003 lag der Mittelwert bei 23,313. In der Kohorte 1 lag zur Baseline der Studie ARC004 ein Mittelwert von 22,895 vor. In der Abschlussvisite steig der Mittelwert in dieser Gruppe auf 24,105. Die Standardabweichung ist jeweils mit einem Wert um die 2 angegeben. Zwei außerplanmäßige Messungen wurden in der Kohorte 1 vorgenommen. Kohorte 3A zeigt einen ähnlichen Trend. In der Baseline der Studie ARC004 lag der Mittelwert bei 22,667. In der Abschlussvisite stieg er auf 24. Die Standardabweichung lag hier zwischen 1,4 und 2,5. Es lassen sich demnach keine negativen signifikanten oder relevanten Effekte durch Behandlung mit AR101 auf die Asthmakontrolle feststellen.

Tabelle 4-549: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) in der Studie ARC004

Veränderung der Asthmakontrolle, Patienten 12 - 17 Jahre	Kohorte 1				Kohorte 3A			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)
Baseline ARC003	110	24	23,555 (2,929)		110	24	23,555 (2,929)	
Baseline ARC004	21	24	23,619 (2,854)		12	24,5	24,25 (2,301)	
Abschluss-visite	23	25	24,957 (1,988)	1,053 (3,325)	5	25	23,4 (4,159)	-0,2 (4,087)
Vorzeitiger Studienabbruch	1	25	25 (,)	3 (,)	1	20	20 (,)	0 (,)

SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Die Tabelle 4-549 zeigt die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den Patienten zwischen 12 – 17 Jahren in der Studie ARC004 auf. Zur Baseline der Studie ARC004 lagen 21 Werte von 21 Patienten aus der Kohorte 1 sowie 12 Werte von 12 Patienten aus der Kohorte 3A vor. Der Baseline-Wert der Studie ARC003 lag hier bei 23,56. In der Kohorte 1 lag in der Baseline der Studie ARC004 ein Mittelwert von 23,62 vor. In der Abschlussvisite lag der Mittelwert in dieser Gruppe bei 24,96. Die Standardabweichung lag jeweils etwa bei 2. In der Kohorte 3A lag der Mittelwert zur Baseline der Studie ARC004 bei 24,25. In der Abschlussvisite fiel dieser Mittelwert auf 23,4. Es lassen sich im Vergleich keine negativen signifikanten oder relevanten Effekte durch Behandlung mit AR101 auf die Asthmakontrolle feststellen.

Veränderung der Asthmakontrolle in der Studie ARC010

Tabelle 4-550: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) in der Studie ARC010

Veränderung der Asthmakontrolle, Patienten 4 - 11 Jahre	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	45	24	23,044 (3,741)		11	26	24,545 (2,841)		-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	37	24	23,622 (2,509)	0,758 (3,241)	9	25	23,556 (4,065)	-0,125 (2,416)				
Dosissteigerung 300 mg Visit	36	24,5	24,361 (2,113)	1,129 (3,138)	11	25	24,455 (2,622)	0,25 (2,375)				
Abschlussvisite	36	24,5	23,694 (3,438)	0,656 (3,001)	10	26	24,9 (3,414)	1,714 (1,704)	-1,058036	-3,451949-1,335877	0,3763	-0,3836 (-1,2059-0,4386)
Vorzeitiger Studienabbruch	3	22	21,667 (2,517)	1 (2)	1	27	27 (,)	0 (,)	1	-8,936551-10,936551	0,7072	,(,-,)

SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-550 sind die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 dargestellt. Die Asthmakontrolle wurde nur bei Patienten mit Asthma unter Verwendung des etablierten und validierten Asthmakontrolltests (ACT) als Fragebogen zu Studienbeginn, bei einer Dosierung von 80 mg während der Dosissteigerung, am Ende der Dosissteigerung (300 mg) und zum Ende der Studie durchgeführt. Die Mittelwerte reichen hierbei von 0 (schlechteste Kontrolle) bis 27 (totale Kontrolle).

In der Baseline lagen 45 Werte von 45 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 11 Werte von 11 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Im AR101-Arm lag zur Baseline ein Mittelwert von 23,044 vor, dieser stieg zur Abschlussvisite auf einen Mittelwert von 23,694. Die Standardabweichung ist jeweils mit einem Wert über 3 angegeben. In der Placebo-Gruppe lässt ebenfalls keine bedeutsame Änderung der

Asthmakontrolle feststellen. In der Baseline lag der Mittelwert bei 24,545, zur Abschlussvisite bei 24,9. Es lassen sich keine negativen signifikanten oder relevanten Effekte durch Behandlung mit AR101 oder Placebo auf die Asthmakontrolle feststellen.

Tabelle 4-551: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) in der Studie ARC010

Veränderung der Asthmakontrolle, Patienten 12 - 17 Jahre	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	17	23	22,294 (2,144)		5	23	23,6 (1,342)		-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	16	23	22,438 (2,607)	-0,071 (1,73)	6	24,5	23,333 (2,733)	-0,6 (1,949)				
Dosissteigerung 300 mg Visit	14	23	23 (1,881)	0,75 (2,006)	4	24,5	23,5 (2,38)	0,25 (1,708)				
Abschluss-visite	15	23	22,6 (2,473)	0,083 (2,392)	7	25	24,286 (1,254)	0,4 (1,673)	-0,316667	-2,838615-2,205282	0,7926	-0,1517 (-1,1962-0,8929)
Vorzeitiger Studienabbruch	5	24	23,6 (1,517)	0,75 (1,5)	,	,	,(,)	,(,)				

SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-551 zeigt die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003. In der Baseline lagen 17 Werte von 17 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 5 Werte von 5 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe lag in der Baseline ein Mittelwert von 22,294 vor. Dieser Wert veränderte sich zum Ende der Dosissteigerungsphase nur leicht auf etwa 23. In der Abschlussvisite lag der Mittelwert in dieser Gruppe bei 22,6. Die Standardabweichung lag jeweils etwa bei 2. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 23,6, fiel während der Dosissteigerungsphase leicht auf 23,5 und stieg zur Abschlussvisite auf 24,286 an. Es lassen sich keine negativen signifikanten oder relevanten Effekte durch Behandlung mit AR101 oder Placebo auf die Asthmakontrolle feststellen.

Veränderung der Asthmakontrolle in der Studie ARC007

Tabelle 4-552: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) in der Studie ARC007

Veränderung der Asthmakontrolle, Patienten 4 - 11 Jahre	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	101	24	23,921 (2,56)		46	24	23,696 (2,928)		-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	70	25	24,257 (2,506)	0,269 (2,538)	47	25	24 (3,401)	0,214 (2,935)	-	-	-	-
Dosissteigerung 300 mg Visit	71	25	24,282 (2,668)	0,516 (3,081)	48	25	24,146 (3,415)	0,359 (2,611)	-	-	-	-
Abschluss-visite	69	25	24,246 (2,982)	0,317 (3,286)	46	26	24,609 (3,343)	0,711 (2,76)	-0,393066	-1,656542-0,87041	0,5385	-0,1281 (-0,531-0,2749)
Vorzeitiger Studienabbruch	14	24	24 (1,754)	0,538 (1,854)	2	26	26 (0)	4 (4,243)	-3,461538	-6,964125-0,041048	0,0524	-1,742 (-3,3559--0,128)
Unscheduled	17	23	22,882 (3,822)	-1,375 (4,646)	9	27	24,444 (3,745)	1 (1,309)	-	-	-	-

SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-552 sind die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den Patienten zwischen 4- 11 Jahren in der Studie ARC007 aufgezeigt. Die Asthmakontrolle wurde nur bei Patienten mit Asthma unter Verwendung des etablierten und validierten Asthmakontrolltests (ACT) als Fragebogen zu Studienbeginn, bei einer Dosierung von 80 mg während der Dosissteigerung, am Ende der Dosissteigerung (300 mg) und zum Ende der Studie durchgeführt. Die Mittelwerte reichen hierbei von 0 (schlechteste Kontrolle) bis 27 (totale Kontrolle).

In der Baseline lagen 101 Werte von 101 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 46 Werte von 46 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Im AR101-Arm lag zur Baseline ein Mittelwert von 23,92 vor, zur Abschlussvisite stieg dieser leicht auf einen Mittelwert von 24,25. Die

Standardabweichung ist jeweils mit einem Wert über 2 angegeben. In der Placebo-Gruppe lässt sich ein ähnlicher Trend verzeichnen. In der Baseline lag der Mittelwert bei 23,7, in der Abschlussvisite bei 24,609. Es lassen sich keine negativen signifikanten oder relevanten Effekte durch Behandlung mit AR101 oder Placebo auf die Asthmakontrolle feststellen.

Tabelle 4-553: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) in der Studie ARC007

Veränderung der Asthmakontrolle, Patienten zwischen 12 - 17 Jahre	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	65	23	22,785 (2,401)		26	24	22,923 (3,045)		-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	53	24	23,057 (2,641)	0,34 (2,715)	21	25	23,143 (2,903)	0,429 (1,886)	-	-	-	-
Dosissteigerung 300 mg Visit	40	25	23,775 (1,717)	0,949 (1,919)	20	24	23,15 (2,134)	0,45 (3,103)	-	-	-	-
Abschluss-visite	40	24	23,75 (1,736)	0,7 (1,682)	20	23	22,55 (2,625)	-0,2 (2,707)	0,9	-0,237213-2,037213	0,1186	0,4413 (-0,1013-0,9838)
Vorzeitiger Studienabbruch	15	24	22,133 (3,944)	0,538 (4,115)	0	0	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-
Unscheduled	16	25	23,25 (2,769)	-0,067 (2,344)	8	20,5	20,75 (0,886)	5,125 (4,941)	-	-	-	-

SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-553 zeigt die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007. In der Baseline lagen 65 Werte von 65 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 26 Werte von 26 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe lag in der Baseline ein Mittelwert von 22,78 vor. In der Abschlussvisite lag der Mittelwert in dieser Gruppe bei 23,75. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 22,92. In der Abschlussvisite lag dieser Mittelwert bei 22,55. Es lassen sich keine negativen signifikanten oder relevanten Effekte durch Behandlung mit AR101 oder Placebo auf die Asthmakontrolle feststellen.

Zusammenfassung des Endpunkts Veränderungen in der Asthmakontrolle mittels Asthmakontrolltest (ACT)

Bei Patienten mit Erdnussallergie liegt häufig Asthma als Komorbidität vor. Generell wurden Erdnussallergiker mit schwerem Asthma (Grad 5 oder 6 der 2007 National Heart, Lung, and Blood Institute Kriterien, NHLBI) oder leichtem bis mittelschwerem, aber unkontrolliertem Asthma (NHLBI Kriterien Grad 1 - 4), in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien nicht zugelassen. Dies führt dazu, dass alle Patienten bei Studieneintritt entweder kein oder kontrolliertes Asthma hatten.

Um einen negativen Effekt der Behandlung mit AR101 auszuschließen, wurde bei Patienten mit Asthma während des Behandlungszeitraums an mehreren Zeitpunkten der Asthmakontrolltest (ACT) durchgeführt, um die Asthmakontrolle einzuschätzen. Der ACT ist ein etabliertes und validiertes Messinstrument zur Beurteilung der Asthmakontrolle, der Schwellenwert für unkontrolliertes Asthma liegt bei einem ACT-Score von 19 (88-92). Dementsprechend wird bei Werten ≥ 20 von einem kontrollierten Asthma ausgegangen.

Etwa 50 % der Patienten hatte eine derartige Vorgeschichte von Asthma. Es zeigten sich zwischen den Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Veränderungen in der Asthmakontrolle mittels Asthmakontrolltest (ACT). Darüber hinaus konnte kein klinisch relevanter Behandlungseffekt festgestellt werden: Die Mittelwerte der einzelnen Altersgruppen lagen in allen Studien zur Baseline und zur Abschlussvisite bei 22 - 24 Punkten (siehe Tabelle 4-554). Bei Werten ≥ 20 wird von einem kontrollierten Asthma ausgegangen (88-92). Zusammenfassend konnte demnach kein negativer Effekt der Therapie mit AR101 auf die Asthmakontrolle festgestellt werden (siehe Tabelle 4-554).

Tabelle 4-554: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle mittels ACT, alle Studien

Veränderung im Asthmakontrolltest	AR101 Mittelwert (SD)	Placebo Mittelwert (SD)	Hedges' g [95% KI]	p-Wert
ARC003				
4 - 11 Jahre				
Baseline	23,555 (2,929)	23,585 (4,61)		
Exit	24,343 (3,048)	24,591 (3,06)	-0,0804 (-0,4825-0,3218)	0,6985
12 - 17 Jahre				
Baseline	23,213 (1,926)	23,095 (1,7)		
Exit	23,721 (1,984)	23,81 1,834)	-0,1208 (-0,6687-0,4272)	0,6715
ARC004				
4 - 11 Jahre				
Baseline	23,213 (1,926)			
Exit Kohorte 1	24,105 (2,132)			
Exit Kohorte 3A	24 (1,414)	-	-	-
12 - 17 Jahre				
Baseline	23,555 (2,929)			
Exit Kohorte 1	24,957 (1,988)			
Exit Kohorte 3A	23,4 (4,159))	-	-	-
ARC010				
4 - 11 Jahre	23,044 (3,741)	24,545 (2,841)	-0,3836 (-1,2059-0,4386)	
Baseline	23,694 (3,438)	24,9 (3,414)		0,3763
Exit				

Veränderung im Asthmakontrolltest	AR101 Mittelwert (SD)	Placebo Mittelwert (SD)	Hedges' g [95% KI]	p-Wert
12 - 17 Jahre	22,294 (2,144)	23,6 (1,342)	-0,1517 (-1,1962-0,8929)	
Baseline	22,6 (2,473)	24,286 (1,254)		0,7926
Exit				
ARC007				
4 - 11 Jahre				
Baseline	23,921 (2,56)	23,696 (2,928)		
Exit	24,246 (2,982)	24,609 (3,343)	-0,1281 (-0,531-0,2749)	0,5385
12 - 17 Jahre				
Baseline	22,785 (2,401)	22,923 (3,045)		
Exit	23,75 (1,736)	22,55 (2,625)	0,4413 (-0,1013-0,9838)	0,1186
ACT: Asthmakontrolltest Quellen: (143-145, 149)				

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt. Eine Rationale zu dieser Vorgehensweise wird in der Methodik unter 4.2.5.3 gegeben.

Übertragbarkeit in den deutschen Versorgungskontext:

Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Die Studien ARC003/ARC004 und ARC010 repräsentieren direkt den europäischen Versorgungskontext, da die Studie ARC010 komplett, und ARC003/ARC004 zum Teil in Europa durchgeführt wurden. Der Anteil deutscher Patienten in der europäischen Studie ARC010 beträgt etwa 16 %. Ein Teil der Patienten der Studie ARC003 sowie alle Patienten der Studie ARC007 wurden im nordamerikanischen Versorgungskontext (USA und Kanada) behandelt und untersucht. Dieser kann als übertragbar angesehen werden, da obwohl die Häufigkeit der Erdnussallergie in den USA im Vergleich zu Europa bzw. Deutschland als höher eingeschätzt wird, die generelle Natur der Krankheit mit großer Wahrscheinlichkeit als weitestgehend unabhängig von regionalen Unterschieden angesehen werden (128-132, 146). Es existieren keine Anzeichen für eine unterschiedliche Ausprägung der Symptome in verschiedenen Regionen, was sich in vergleichbaren Behandlungsleitlinien widerspiegelt (9, 10, 17, 84, 136, 137, 147). Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse und Ermittlung von Schweregrad und Kausalität erfolgt in allen zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien nach internationalen Standards und ist damit vollständig übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

Tabelle 4 -555 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für Studie ARC003

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Nachbeo-bachtung	Asthma
Morbidität					
Desensibilisierung gegen Erdnuss[1]					
Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (2043 mg kumulativ)					
ARC003	●	○	●	○	●
ARC010	●	○	n.d.	n.d.	●
Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein (1043 mg kumulativ)					
ARC003	●	○	●	○	●
ARC010	●	○	n.d.	n.d.	●
Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein (443 mg kumulativ)					
ARC003	●	○	●	○	●
ARC010	●	○	n.d.	n.d.	●
Tolerieren von 2000 mg Erdnussprotein (4043 mg kumulativ)					
Diese Operationalisierung wurde ausschließlich in der nicht kontrollierten Studie ARC004 erhoben.					
Tolerieren der im Screening nicht tolerierten 100 mg Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC					
ARC003	●	○	●	○	●
ARC010	●	○	n.d.	n.d.	●
Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der DBPCFC					
ARC003	●	○	●	○	●
ARC010	●	○	n.d.	n.d.	●
Reduktion der Symptomschwere[1]					
Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*, insgesamt und nach Systemorganklasse					
ARC003					
Mild	●	○	○	○	●
Moderat	●	○	○	○	●
Schwer	●	○	○	○	●
Atemwege	●	○	○	○	●
GI	●	○	○	○	●
Kardio / Neuro	●	○	○	○	●
Haut	●	○	○	○	●
ARC010					
Mild	●	○	n.d.	n.d.	●

Moderat	●	○	n.d.	n.d.	●
Schwer	●	○	n.d.	n.d.	●
Atemwege	●	○	n.d.	n.d.	●
GI	●	○	n.d.	n.d.	●
Kardio / Neuro	●	○	n.d.	n.d.	●
Haut	●	○	n.d.	n.d.	●
Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-DBPCFC, insgesamt und nach Systemorganklasse					
ARC003					
Mild	●	○	○	○	●
Moderat	●	○	○	○	●
Schwer	●	○	○	○	●
Atemwege	●	○	○	○	●
GI	●	○	○	○	●
Kardio / Neuro	●	○	○	○	●
Haut	●	○	○	○	●
ARC010					
Mild	●	○	n.d.	n.d.	●
Moderat	●	○	n.d.	n.d.	●
Schwer	●	○	n.d.	n.d.	●
Atemwege	●	○	n.d.	n.d.	●
GI	●	○	n.d.	n.d.	●
Kardio / Neuro	●	○	n.d.	n.d.	●
Haut	●	○	n.d.	n.d.	●
Veränderung der maximalen Symptomschwere bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-DBPCFC zu denselben Dosen in der Exit-DBPCFC					
ARC003	●	○	○	○	●
ARC010	●	○	n.d.	n.d.	●
Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition (DBPCFC) [1]					
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC					
ARC003	●	○	○	○	●
ARC010	●	○	n.d.	n.d.	●
Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC*					

ARC003	●	○	○	○	●
ARC010	●	○	n.d.	n.d.	●
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC[1]					
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC					
ARC003					
Screening	●	○	○	○	●
Exit	●	○	○	○	●
ARC010					
Screening	●	○	n.d.	n.d.	●
Exit	●	○	n.d.	n.d.	●
Allergische Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss					
Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen					
ARC003	●	○	○	○	●
ARC007	●	○	n.d.	n.d.	○
ARC010	●	○	n.d.	n.d.	●
Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks					
Es konnte aufgrund zu geringer Fallzahlen keine Auswertung vorgenommen werden.					
Modulierung des Immunsystems					
Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration					
ARC003	●	○	○	○	●
ARC007	●	○	n.d.	n.d.	○
ARC010	●	○	n.d.	n.d.	●
Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L					
ARC003	●	○	○	○	●
ARC007	●	○	n.d.	n.d.	○
ARC010	●	○	n.d.	n.d.	●
Veränderungen des Quaddeldurchmessers im Pricktest					
ARC003	●	○	○	○	●
ARC007	●	○	n.d.	n.d.	○
ARC010	●	○	n.d.	n.d.	●
Lebensqualität					
Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität					
FAQLQ					
ARC003					

8 - 12 J. (SF)	n.d.	○	○	○	●
13 - 17 J. (SF)	n.d.	○	○	○	●
4 - 12 J. (PF)	n.d.	○	○	○	●
13 - 17 J. (PF)	n.d.	○	○	○	●
ARC007					
8 - 12 J. (SF)	n.d.	○	n.d.	n.d.	○
13 - 17 J. (SF)	n.d.	○	n.d.	n.d.	○
4 - 12 J. (PF)	n.d.	○	n.d.	n.d.	○
13 - 17 J. (PF)	n.d.	○	n.d.	n.d.	○
ARC010					
8 - 12 J. (SF)	n.d.	○	n.d.	n.d.	●
13 - 17 J. (SF)	n.d.	○	n.d.	n.d.	●
4 - 12 J. (PF)	n.d.	○	n.d.	n.d.	●
13 - 17 J. (PF)	n.d.	○	n.d.	n.d.	●
Wahrgenommenes Risiko durch die eigenen Erdnussallergie					
FAIM					
ARC003					
8 - 12 J. (SF)	n.d.	○	○	○	●
13 - 17 J. (SF)	n.d.	○	○	○	●
4 - 12 J. (PF)	n.d.	○	○	○	●
13 - 17 J. (PF)	n.d.	○	○	○	●
ARC007					
8 - 12 J. (SF)	n.d.	○	n.d.	n.d.	○
13 - 17 J. (SF)	n.d.	○	n.d.	n.d.	○
4 - 12 J. (PF)	n.d.	○	n.d.	n.d.	○
13 - 17 J. (PF)	n.d.	○	n.d.	n.d.	○
ARC010					
8 - 12 J. (SF)	n.d.	○	n.d.	n.d.	●
13 - 17 J.	n.d.	○	n.d.	n.d.	●

(SF)					
4 - 12 J. (PF)	n.d.	○	n.d.	n.d.	●
13 - 17 J. (PF)	n.d.	○	n.d.	n.d.	●
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zu Studienabbruch führen					
Unerwünschte Ereignisse					
ARC003	●	○	○	○	●
ARC007	●	○	n.d.	n.d.	○
ARC010	●	○	n.d.	n.d.	●
Nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse					
ARC003	●	○	○	○	●
ARC007	●	○	n.d.	n.d.	○
ARC010	●	○	n.d.	n.d.	●
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
ARC003	●	○	○	○	●
ARC007	●	○	n.d.	n.d.	○
ARC010	●	○	n.d.	n.d.	●
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)					
ARC003	●	○	○	○	●
ARC007	●	○	n.d.	n.d.	○
ARC010	●	○	n.d.	n.d.	●
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten					
ARC003	●	○	○	○	●
ARC007	●	○	n.d.	n.d.	○
ARC010	●	○	n.d.	n.d.	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Hypersensitivität					
ARC003	●	○	○	○	●
ARC007	●	○	n.d.	n.d.	○
ARC010	●	○	n.d.	n.d.	●
Anaphylaktische Reaktion					
ARC003	●	○	○	○	●
ARC007	●	○	n.d.	n.d.	○
ARC010	●	○	n.d.	n.d.	●

Gastrointestinale Symptome					
ARC003	●	○	○	○	●
ARC007	●	○	n.d.	n.d.	○
ARC010	●	○	n.d.	n.d.	●
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen					
ARC003	●	○	○	○	●
ARC007	●	○	n.d.	n.d.	○
ARC010	●	○	n.d.	n.d.	●
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation					
ARC003	●	○	○	○	●
ARC007	●	○	n.d.	n.d.	○
ARC010	●	○	n.d.	n.d.	●
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der Dosierung führen					
UEs, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen					
ARC003	●	○	○	○	●
ARC007	●	○	n.d.	n.d.	○
ARC010	●	○	n.d.	n.d.	●
UEs, die zu einer Reduktion der Dosis führen					
ARC003	●	○	○	○	●
ARC007	●	○	n.d.	n.d.	○
ARC010	●	○	n.d.	n.d.	●
Veränderungen in der Asthmakontrolle					
Veränderungen in der Asthmakontrolle mittels Asthmakontrolltest (ACT)					
ARC003					
4 - 11 J.	n.d.	○	○	0,9979	n.d.
12 - 17 J.	n.d.	○	○	0,8801	n.d.
ARC007					
4 - 11 J.	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.
12 - 17 J.	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.
ARC010					
4 - 11 J.	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.
12 - 17 J.	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Quelle:(143)

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-556 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-556: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Nachbeo-bachtung	Asthma
Morbidität					
Desensibilisierung gegen Erdnuss[1]					
Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (2043 mg kumulativ)					
ARC003	0,2676	0,1884	**0,0169**	**<0,0001**	0,3134
ARC010	0,0657	0,1025	n. b.	n. b.	0,9736
Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein (1043 mg kumulativ)					
ARC003	0,0582	0,0901	0,1019	**<0,0001**	0,7703
ARC010	0,1082	0,1465	n. b.	n. b.	0,7324
Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein (443 mg kumulativ)					
ARC003	0,0723	0,9048	0,4753	**<0,0001**	0,6484
ARC010	0,2582	**0,0457**	n. b.	n. b.	0,4747
Tolerieren von 2000 mg Erdnussprotein (4043 mg kumulativ)					
Diese Operationalisierung wurde ausschließlich in der nicht kontrollierten Studie ARC004 erhoben.					
Tolerieren der im Screening nicht tolerierten 100 mg Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC					
ARC003	0,0555	0,4842	0,9486	**<0,0001**	0,4649
ARC010	0,1995	**0,0405**	n. b.	n. b.	0,7697
Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der DBPCFC					
ARC003	0,0772	0,2505	0,0651	**<0,0001**	0,1459
ARC010	0,1106	**0,0484**	n. b.	n. b.	0,9717
Reduktion der Symptomschwere[1]					
Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*, insgesamt und nach Systemorganklasse					
ARC003					
Mild	0,2468	0,5084	**0,0073**	**<0,0001**	**0,0338**
Moderat	0,2144	0,1099	0,0867	**<0,0001**	0,2593
Schwer	0,1755	0,6002	0,1783	**0,0007**	0,0668
Atemwege	0,2089	0,8825	**0,0086**	0,0748	0,8562
GI	0,0828	0,3934	**0,0084**	**0,0135**	0,7769
Kardio / Neuro	0,793	0,4086	0,0620	0,8575	0,3671
Haut	0,2082	0,9039	**0,0371**	0,3038	0,9702
ARC010					

Mild	0,7383	0,7383	n. b.	n. b.	0,7383
Moderat	0,9476	0,9486	n. b.	n. b.	0,9483
Schwer	**<0,0001**	**<0,0001**	n. b.	n. b.	**<0,0001**
Atemwege	0,9498	0,4311	n. b.	n. b.	0,1772
GI	0,5496	0,5003	n. b.	n. b.	0,8521
Kardio / Neuro	0,2385	0,9875	n. b.	n. b.	0,0585
Haut	0,7649	0,8809	n. b.	n. b.	0,6024
Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-DBPCFC, insgesamt und nach Systemorganklasse					
ARC003					
Mild	**0,0455**	0,5921	0,3459	**<0,0001**	**0,0201**
Moderat	0,3556	0,6151	0,7352	**<0,0001**	0,5301
Schwer	0,1465	0,8713	0,3363	**<0,0001**	0,2429
Atemwege	0,2089	0,7901	0,2048	0,9519	0,4498
GI	0,0828	0,9974	0,4347	0,622	0,3106
Kardio / Neuro	0,793	0,4991	0,954	0,3196	0,2091
Haut	0,2082	0,7371	0,7229	0,7183	0,8194
ARC010					
Mild	**0,0282**	0,9385	n. b.	n. b.	0,1369
Moderat	**0,0087**	0,6218	n. b.	n. b.	0,2161
Schwer	**0,0399**	0,7591	n. b.	n. b.	0,4756
Atemwege	0,9825	0,9955	n. b.	n. b.	0,103
GI	0,3743	0,5426	n. b.	n. b.	0,5087
Kardio / Neuro	0,2281	0,8194	n. b.	n. b.	0,0927
Haut	0,9903	0,2523	n. b.	n. b.	0,4406
Veränderung der maximalen Symptomschwere bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-DBPCFC zu denselben Dosen in der Exit-DBPCFC					
ARC003	0,706	0,4476	0,5802	0,681	XX
ARC010	0,7212	0,8778	n. b.	n. b.	XX
Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition (DBPCFC) [1]					
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC					
ARC003	0,2468	0,5084	**0,0073**	**<0,0001**	**0,0338**
ARC010	**0,0081**	0,6658	n. b.	n. b.	0,2903
Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC*					
ARC003	**0,0455**	0,5921	0,3459	**<0,0001**	**0,0201**
ARC010	0,3537	0,1331	n. b.	n. b.	0,9197

Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC[1]					
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC*					
ARC003					
Screening	0,2600	0,8630	**<0,0001**	0,2645	0,8058
Exit	0,4907	0,3247	**0,0001**	**0,0114**	0,3401
ARC010					
Screening	0,0837	0,5143	n. b.	n. b.	0,3644
Exit	0,4225	0,5187	n. b.	n. b.	0,3129
Allergische Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss					
Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen					
ARC003	0,9689	0,4161	0,7310	0,0922	0,6638
ARC007	0,9776	0,1466	n. b.	n. b.	0,0834
ARC010	0,4844	**0,0146**	n. b.	n. b.	0,8067
Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks					
Es konnte aufgrund zu geringer Fallzahlen keine Auswertung vorgenommen werden.					
Modulierung des Immunsystems					
Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration					
ARC003	**<0,0001**	0,2352	0,1788	0,1601	0,0655
ARC007	**0,0003**	0,6649	n. b.	n. b.	0,8856
ARC010	**0,0114**	0,4344	n. b.	n. b.	0,2962
Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L					
ARC003	0,8134	0,5156	**0,0248**	**0,0193**	0,5759
ARC007	0,3835	0,2587	n. b.	n. b.	0,4462
ARC010	0,8023	0,5725	n. b.	n. b.	0,7696
Veränderungen des Quaddeldurchmessers im Pricktest					
ARC003	0,9499	0,8603	0,519	0,5674	0,9325
ARC007	0,3871	0,2893	n. b.	n. b.	0,2916
ARC010	0,1503	0,2893	n. b.	n. b.	0,9536
Lebensqualität					
Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität					
FAQLQ					
ARC003					
8 - 12 J. (SF)	n. b.	0,5304	0,1463	0,8475	0,878
13 - 17 J. (SF)	n. b.	0,8305	0,6068	**0,0091**	0,6378
4 - 12 J. (PF)	n. b.	0,9537	0,4075	0,1499	0,8161
13 - 17 J.	n. b.	0,8243	0,1904	0,8198	0,3397

(PF)					
ARC007					
8 - 12 J. (SF)	n. b.	0,9238	n. b.	n. b.	0,6675
13 - 17 J. (SF)	n. b.	0,7033	n. b.	n. b.	0,4756
4 - 12 J. (PF)	n. b.	0,3307	n. b.	n. b.	0,431
13 - 17 J. (PF)	n. b.	0,2091	n. b.	n. b.	**0,0165**
ARC010					
8 - 12 J. (SF)	n. b.	0,5318	n. b.	n. b.	0,7188
13 - 17 J. (SF)	n. b.	0,4175	n. b.	n. b.	0,4683
4 - 12 J. (PF)	n. b.	0,9524	n. b.	n. b.	0,3218
13 - 17 J. (PF)	n. b.	0,3007	n. b.	n. b.	0,7569
Wahrgenommenes Risiko durch die eigenen Erdnussallergie					
FAIM					
ARC003					
8 - 12 J. (SF)	n. b.	0,8002	0,7754	0,7230	0,3751
13 - 17 J. (SF)	n. b.	0,9203	0,2394	0,1602	0,7846
4 - 12 J. (PF)	n. b.	0,9530	0,8145	0,7479	0,1823
13 - 17 J. (PF)	n. b.	0,2295	0,8414	0,7202	0,6751
ARC007					
8 - 12 J. (SF)	n. b.	0,1908	n. b.	n. b.	0,6475
13 - 17 J. (SF)	n. b.	0,4578	n. b.	n. b.	0,7331
4 - 12 J. (PF)	n. b.	0,5415	n. b.	n. b.	0,6475
13 - 17 J. (PF)	n. b.	0,4578	n. b.	n. b.	0,7331
ARC010					
8 - 12 J. (SF)	n. b.	0,8074	n. b.	n. b.	0,3292
13 - 17 J. (SF)	n. b.	0,3061	n. b.	n. b.	0,8294
4 - 12 J. (PF)	n. b.	0,3278	n. b.	n. b.	0,6926
13 - 17 J. (PF)	n. b.	0,2961	n. b.	n. b.	0,5296
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zu Studienabbruch führen					
Unerwünschte Ereignisse					

ARC003	0,7444	0,3638	**0,034**	**0,0026**	0,276
ARC007	0,4832	0,1548	n. b.	n. b.	0,3236
ARC010	0,828	0,6899	n. b.	n. b.	0,9651
Nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse					
ARC003	**0,017**	0,8786	0,4493	**<0,0001**	0,9527
ARC007	0,8844	0,8508	n. b.	n. b.	**0,0268**
ARC010	0,9929	0,6471	n. b.	n. b.	0,2186
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
ARC003	0,9512	0,4489	0,7958	0,8684	0,7929
ARC007	0,4862	0,5249	n, b,	n, b,	0,4839
ARC010	0,1359	0,1115	n, b,	n, b,	0,1106
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)					
ARC003	0,4851	0,3631	0,3409	0,3777	0,3367
ARC007	0,7947	0,8133	n, b,	n, b,	0,8175
ARC010	*	*	n. b.	n. b.	*
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten					
ARC003	0,1946	0,5814	0,5509	0,9347	0,2001
ARC007	0,3374	0,8555	n. b.	n. b.	0,4727
ARC010	0,7359	0,1131	n. b.	n. b.	0,3551
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Hypersensitivität					
ARC003	0,4904	0,9154	0,5766	0,0825	0,0162
ARC007	**0,0097**	0,867	n. b.	n. b.	0,6196
ARC010	0,4374	**0,047**	n. b.	n. b.	0,1213
Anaphylaktische Reaktion					
ARC003	**0,0452**	0,7551	**0,025**	0,1795	0,7094
ARC007	**0,007**	0,37	n. b.	n. b.	0,3357
ARC010	0,0508	0,6532	n. b.	n. b.	0,274
Gastrointestinale Symptome					
ARC003	0,0722	0,0917	0,6153	0,9828	0,9757
ARC007	0,1236	0,1757	n. b.	n. b.	0,7472
ARC010	0,3693	0,4404	n. b.	n. b.	0,2149
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen					
ARC003	0,174	0,3245	0,4525	0,3859	0,6621
ARC007	0,8724	0,0985	n. b.	n. b.	0,0548
ARC010	0,4844	**0,0146**	n. b.	n. b.	0,8067
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation					

ARC003	0,2449	0,2674	0,6377	**0,0062**	0,7543
ARC007	**0,0241**	0,4386	n. b.	n. b.	**0,0443**
ARC010	0,3405	0,8624	n. b.	n. b.	0,4516
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der Dosierung führen					
UEs, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen					
ARC003	**0,0484**	0,5993	0,0927	0,9694	0,7329
ARC007	0,7275	0,1587	n. b.	n. b.	0,0515
ARC010	0,062	0,8629	n. b.	n. b.	**0,035**
UEs, die zu einer Reduktion der Dosis führen					
ARC003	0,1503	0,8324	0,5035	0,1249	0,0623
ARC007	0,8484	0,4988	n. b.	n. b.	0,1499
ARC010	0,8393	0,5088	n. b.	n. b.	0,6234
Veränderungen in der Asthmakontrolle					
Veränderungen in der Asthmakontrolle mittels Asthmakontrolltest (ACT)					
ARC003					
4 - 11 J.	n. b.	0,3741	0,2136	0,9979	0,5215
12 - 17 J.	n. b.	0,3635	0,1406	0,8801	0,5057
ARC007					
4 - 11 J.	n. b.	0,5956	n. b.	n. b.	0,815
12 - 17 J.	n. b.	0,9799	n. b.	n. b.	-
ARC010					
4 - 11 J.	n. b.	0,2302	n. b.	n. b.	0,3168
12 - 17 J.	n. b.	0,6306	n. b.	n. b.	**0,0378**

GI: Gastrointestinale Symptome, J.: Jahre, Kardio: Kardiovaskuläre Symptome, Neuro: Neurologische Symptome, n. b.: nicht berechenbar, SF: Subject Form, PF: Parents Form.

[1]: Endpunkt/Operationalisierung nicht erhoben in Studie ARC007.

*: Kein Patient aus der Subgruppe zeigte ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE ≥ 3).

Quelle: (143)

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich" und „männlich") als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den

Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, wurden für folgende Subgruppen Analysen zur Wirksamkeit und Sicherheit von AR101 über alle Patientengruppen hinweg durchgeführt:

f) Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)

g) Geschlecht (männlich; weiblich)

h) Geografische Region (Nordamerika; Europa), *nur für Studie ARC003 anwendbar*

i) Nachbeobachtung (Teilnahme an der Folgestudie ARC004: ja; nein), *nur für Studie ARC003 anwendbar*

j) Komorbidität: Asthma (ja; nein)

Die Darstellung der Ergebnisse wird anhand der definierten Endpunkte vorgenommen, wobei jede Subgruppe für sich betrachtet wird.

4.3.1.3.2.1 Desensibilisierung gegen Erdnuss – RCT

Desensibilisierung gegen Erdnuss in der Studie ARC003

Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (2043 mg kumulativ) in der Studie ARC003

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-557: Baselinecharakteristika - Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Subgruppe	4 - 11 Jahre		12 - 17 Jahre	
MTD	AR101 n (%)	Placebo n (%)	AR101 n (%)	Placebo n (%)
0,3	16 (6,7)	4 (4,5)	4 (3,0)	2 (5,7)
1	16 (6,7)	7 (7,9)	15 (11,2)	2 (5,7)
3	49 (20,6)	18 (20,2)	28 (20,9)	7 (20,0)
10	61 (25,6)	25 (28,1)	43 (32,1)	6 (17,1)
30	96 (40,3)	35 (39,3)	44 (32,8)	18 (51,4)
Alle	238 (100)	89 (100)	134 (100)	35 (100)

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-557 zeigt die Ergebnisse der Altersgruppen von 4 - 11 Jahren sowie von 12 - 17 Jahren in der Screening-*DBPCFC* in Bezug auf die Menge Erdnussprotein, die ein Patient in der Studie ARC003 tolerierte. Insgesamt waren 327/496 Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, 169/496 Patienten waren zwischen 12 - 17 Jahren. Von den 238/327 Patienten der AR101-Gruppe, welche zwischen 4 - 11 Jahren waren, tolerierten in der Screening-*DBPCFC* 40,3 % der Patienten 30 mg, 25,6 % der Patienten 10 mg, 20,6 % der Patienten 3 mg, 6,7 % der Patienten 1 mg und 6,7 % der Patienten 0,3 mg des Erdnussproteins. Von den 89/124 Patienten in der Placebo-Gruppe, welche zwischen 4 - 11 Jahren waren, tolerierten in der Screening-*DBPCFC* 39,3 % der Patienten 30 mg, 28,1 % der Patienten 10 mg, 20,2 % der Patienten 3 mg, 7,9 % 1 mg und 4,5 % der Patienten 0,3 mg des Erdnussproteins. Bei den 12- bis 17-Jährigen lag eine dazu vergleichbare Verteilung der maximal tolerierten Dosis zu Studienbeginn vor, lediglich der Anteil an Probanden mit einer MTD von 30 mg war in der Placebo-Gruppe leicht erhöht.

Tabelle 4-558: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren		238	89			
	Ja	125 (52,52)	2 (2,25)	0,5027 (0,384-0,6214)	48,1195 (11,5773-200,0027)	23,3718 (5,9060-92,4890)
	Nein	113 (47,48)	87 (97,75)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-558 werden die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 im Alter von 4 - 11 Jahren zum Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 52,52 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im AR101-Arm 1000 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 2,25 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren 1000 mg Erdnussprotein, 97,75 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit eine bedeutsame Menge an Erdnussprotein im Alltag zu tolerieren, wurde in Bezug auf das Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein bei den 4 - 11- Jährigen im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 23,37-fache erhöht (95 %- KI = [5,9060; 92,4890]).

Tabelle 4-559: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* in der Altersgruppe 12 - 17 Jahre		134	35			
	Ja	62 (46,27)	1 (2,86)	0,4341 (0,2542-0,614)	29,2778 (3,8941-220,1243)	16,1940 (2,3263-112,7307)
	Nein	72 (53,73)	34 (97,14)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)

***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-559 zeigt die Ergebnisse der Patienten im Alter von 12 - 17 Jahren zum Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC003. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. 46,27 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren im AR101-Arm tolerierten in der Exit-*DBPCFC* 1000 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 2,86 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren diese Dosis Erdnussprotein, die anderen 97,14 % der Patienten zeigten vor oder bei Erreichen der 1000 mg Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko in Bezug auf das Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein wurde bei den 12 - 17-Jährigen im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 16,19-fache erhöht (95 %- KI = [2,3263; 112,7303]).

Tabelle 4-560: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 1000 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	41,735	13,024-133,744	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,789	0,519-1,200	0,2676
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-560 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Altersgruppen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren, in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 1000 mg Erdnussprotein, dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungsunterschied nachgewiesen werden (p = 0,2676).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-561: Baselinecharakteristika - Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* zwischen den weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Subgruppe	Männlich		Weiblich	
MTD	AR101 n (%)	Placebo n (%)	AR101 n (%)	Placebo n (%)
0,3	14 (6,7)	3 (3,9)	6 (3,7)	3 (6,3)
1	12 (5,8)	7 (9,2)	19 (11,6)	2 (4,2)
3	40 (19,2)	12 (15,8)	37 (22,6)	13 (27,1)
10	64 (30,8)	22 (28,9)	40 (24,4)	9 (18,8)
30	78 (37,5)	32 (42,1)	62 (37,8)	21 (43,8)
Alle	208 (100)	76 (100)	164 (100)	48 (100)
MTD: maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg Quelle: (143)				

Die Tabelle 4-561 zeigt die Ergebnisse aus der Studie ARC003 in Bezug auf die Dosis des Erdnussproteins, die ein Patient in der Screening-*DBPCFC* tolerierte, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten. Insgesamt waren 284/496 Patienten männlich und 212/496 Patienten weiblich. Von den 208/372 männlichen Patienten der AR101-Gruppe tolerierten in der Screening-*DBPCFC* 37,5 % der Patienten 30 mg, 30,8 % der Patienten 10 mg, 19,2 % der Patienten 3 mg, 5,8 % der Patienten 1 mg und 6,7 % der Patienten 0,3 mg des Erdnussproteins. Von den 76/124 männlichen Patienten aus der Placebo-Gruppe tolerierten in der Screening-*DBPCFC* 42,1 % der Patienten 30 mg, 28,9 % der Patienten 10 mg, 15,8 % der Patienten 3 mg, 9,2 % 1 mg und 3,9 % der Patienten 0,3 mg des Erdnussproteins. Die Verteilung der maximal tolerierten Dosis zu Studienbeginn war für die weibliche Geschlechtsgruppe vergleichbar.

Tabelle 4-562: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten		164	48			
	Ja	90 (54,89)	0 (0)	0,5488 (0,3898-0,7078)	-	53,752 (3,398-850,334)
	Nein	74 (45,11)	48 (100)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-562 werden die Ergebnisse der weiblichen Patienten zum Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC003 dargestellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 54,89 % der weiblichen Patienten im AR101-Arm 1000 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierte kein weiblicher Patient 1000 mg Erdnussprotein, d.h. alle weiblichen Patienten aus dieser Gruppe zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko in Bezug auf das Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein war bei den weiblichen Patienten im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 53,75-fache erhöht (95 %- KI = [3,398; 850,334]).

Tabelle 4-563: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten		208	76			
	Ja	97 (46,63)	3 (3,95)	0,4269 (0,3014-0,5523)	21,2643 (6,493-69,6396)	11,8141 (3,8604-36,1548)
	Nein	111 (53,37)	73 (94,05)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-563 zeigt die Ergebnisse der männlichen Patienten aus der Studie ARC003 zum Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC*. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 46,63 % der männlichen Patienten im AR101-Arm 1000 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 3,95 % der männlichen Patienten 1000 mg Erdnussproteins, 94,05 % der männlichen Patienten aus dieser Gruppe zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

In Bezug auf das Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein wurde das relative Risiko, also die Wahrscheinlichkeit 1000 mg Erdnussprotein im Alltag zu tolerieren, bei den männlichen Patienten im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 11,81-fache erhöht. (95 %- KI = [3,8604; 36,1548]).

Tabelle 4-564: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 1000 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	40,513	12,654-129,700	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,311	0,876-1,964	0,1884

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-564 wird der Interaktionstest zwischen den weiblichen und männlichen Patienten, in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 1000 mg Erdnussprotein, dargestellt. Zwischen diesen beiden Behandlungsgruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p = 0,1884).

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-565: Baselinecharakteristika - Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Subgruppe	Nordamerika		Europa	
MTD	AR101 n (%)	Placebo n (%)	AR101 n (%)	Placebo n (%)
0,3	18 (6,0)	5 (5,0)	2 (2,9)	1 (4,2)
1	28 (9,3)	8 (8,0)	3 (4,3)	1 (4,2)
3	67 (22,2)	20 (20,0)	10 (14,3)	5 (20,8)
10	85 (28,1)	25 (25,0)	19 (27,1)	6 (25,0)
30	104 (34,4)	42 (42,0)	36 (51,4)	11 (45,8)
Alle	302 (100)	100 (100)	70 (100)	24 (100)

MTD: maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-565 zeigt die Ergebnisse aus der Studie ARC003 in Bezug auf die Dosis Erdnussprotein, die ein Patient in der Screening-*DBPCFC* tolerierte, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa. Insgesamt waren 402/496 Patienten aus Nordamerika und 94/496 Patienten aus Europa. Von den 302/372 Patienten der AR101-Gruppe, welche aus Nordamerika waren, tolerierten in der Screening-*DBPCFC* 34,3 % der Patienten 30 mg, 28,1 % der Patienten 10 mg, 22,2 % der Patienten 3 mg, 9,3 % der Patienten 1 mg und 6,0 % der Patienten 0,3 mg des Erdnussproteins. Von den 100/124 Patienten in der Placebo-Gruppe, welche aus Nordamerika waren, tolerierten in der Screening-*DBPCFC* 42,0 % der Patienten 30 mg, 25,0 % der Patienten 10 mg, 20,0 % der Patienten 3 mg, 8,0 % 1 mg und 5,0 % der Patienten 0,3 mg des Erdnussproteins. Zwischen der AR101-Gruppe und der Placebo-Gruppe lag eine vergleichbare Verteilung der maximal tolerierten Dosis zu Studienbeginn in beiden regionalen Gruppen vor.

Tabelle 4-566: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika		302	100			
	Ja	144 (47,68)	1 (1,00)	0,4668 (0,3582-0,5754)	90,2278 (12,4236-655,2891)	47,6821 (6,7588-336,39)
	Nein	158 (52,32)	99 (99,00)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-566 werden die Ergebnisse der Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003 in Bezug auf das Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 47,68 % der Patienten aus Nordamerika im AR101-Arm 1000 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierte ein Patient aus Nordamerika 1000 mg des Erdnussproteins, die anderen 99,00 % aus dieser Gruppe zeigten vor oder beim Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

In Bezug auf das Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein wurde das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit, bei den Patienten aus Nordamerika im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 47,68-fache erhöht (95 %- KI = [6,7588; 336,39]).

Tabelle 4-567: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa		70	24			
	Ja	43 (61,43)	2 (8,33)	0,5310 (0,2994-0,7625)	17,5185 (3,8107-80,5352)	7,3714 (1,9305-28,1468)
	Nein	27 (38,57)	22 (91,67)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-567 stellt die Ergebnisse der Patienten aus Europa in der Studie ARC003 in Bezug auf das Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* dar. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 61,43 % der Patienten aus Europa im AR101-Arm 1000 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 8,33 % der Patienten aus Europa 1000 mg Erdnussproteins, 91,67 % der der Patienten aus dieser Gruppe zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko beim Tolerieren von 1000 mg des Erdnussproteins, also die Wahrscheinlichkeit 1000 mg Erdnussprotein im Alltag zu tolerieren, wurde bei den Patienten aus Nordamerika im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 7,37-fache erhöht (95 %- KI = [1,9305; 28,1468]).

Tabelle 4-568: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 1000 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	42,392	13,202-136,122	<0,0001
Region Europa vs. Nordamerika	1,892	1,121-3,193	0,0169
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-568 wird der Interaktionstest zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 1000 mg Erdnussprotein dargestellt. Zwischen diesen Behandlungsgruppen konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p = 0,0169).

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Tabelle 4-569: Baselinecharakteristika - Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 (Studie ARC003)

Subgruppe	Mit Nachbeobachtung		Ohne Nachbeobachtung	
MTD	AR101 n (%)	Placebo n (%)	AR101 n (%)	Placebo n (%)
0,3	13 (5,0)	6 (5,7)	7 (6,2)	0 (0)
1	19 (7,3)	6 (5,7)	12 (10,6)	3 (15,8)
3	52 (20,1)	21 (20,0)	25 (22,1)	4 (21,1)
10	68 (26,3)	28 (26,7)	36 (31,9)	3 (15,8)
30	107 (41,3)	44 (41,9)	33 (29,2)	9 (47,4)
Alle	259 (100)	105 (100)	113 (100)	19 (100)
MTD: maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg Quelle: (143)				

In der Tabelle 4-569 werden die Ergebnisse aus der Studie ARC003 in Bezug auf die Dosis Erdnussprotein gezeigt, die ein Patient in der Screening-*DBPCFC* tolerierte, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004. Insgesamt wurden 364/496 Patienten in der Studie ARC004 nachbeobachtet und 132/496 Patienten wurden nicht nachbeobachtet. Von den 259/372 Patienten der AR101-Gruppe, welche nachbeobachtet wurden, tolerierten in der Screening-*DBPCFC* 41,3 % der Patienten 30 mg, 26,3 % der Patienten 10 mg, 20,1 % der Patienten 3 mg, 7,3 % der Patienten 1 mg und 5,0 % der Patienten 0,3 mg Erdnussprotein. Von den 105/124 Patienten in der Placebo-Gruppe, welche nachbeobachtet wurden, tolerierten in der Screening-*DBPCFC* 41,9 % der Patienten 30 mg, 26,7 % der Patienten 10 mg, 20,0 % der Patienten 3 mg, 5,7 % 1 mg und 5,7 % der Patienten 0,3 mg des Erdnussproteins. In der Gruppe ohne Nachbeobachtung lag eine dazu vergleichbare Verteilung der maximal tolerierten Dosis zu Studienbeginn in beiden Gruppen vor, lediglich der Anteil an Probanden in der Placebo-Gruppe mit einer MTD von 30 mg war leicht erhöht.

Tabelle 4-570: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Nachbeobachtung		259	105			
	Ja	168 (64,86)	2 (1,90)	0,6296 (0,5165-0,7427)	95,0769 (22,9273-394,2736)	34,0541 (8,6054-134,7625)
	Nein	91 (35,14)	103 (98,10)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-570 stellt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf das Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* dar. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. 64,86 % der Patienten im AR101-Arm mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 tolerierten in der Exit-*DBPCFC* 1000 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 1,90 % der Patienten mit Nachbeobachtung 1000 mg des Erdnussproteins, die weiteren 98,10 % der Patienten zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko, also die Wahrscheinlichkeit, in Bezug auf das Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein wurde bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen im AR101-Arm statistisch signifikant um das 34,05-fache erhöht (95 %- KI = [8,6054; 134,7625]).

Tabelle 4-571: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Nachbeobachtung		113	19			
	Ja	19 (16,81)	1 (5,26)	0,1155 (-0,0587-0,2898)	3,6383 (0,4577-28,9236)	3,1947 (0,4539-22,4831)
	Nein	94 (83,19)	18 (94,74)			
	p*	0,3043		0,0070		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-571 sind die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf das Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* aufgezeigt. In der AR101-Gruppe befanden sich 113 Patienten und in der Placebo-Gruppe 19 Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004. Kein Proband in beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn der Studie die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 16,81 % der Patienten im AR101-Arm ohne Nachbeobachtung 1000 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe waren dies 5,26 % der Patienten, 94,74 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten bei oder vor Erreichen der 1000 mg Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit, beim Tolerieren von 1000 mg des Erdnussproteins wurde bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 3,19-fache erhöht. (95 %- KI = [0,4539; 22,4831]).

Tabelle 4-572: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 1000 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	63,147	19,522-204,255	<0,0001
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,118	0,068-0,203	<0,0001

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-572 wird der Interaktionstest zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf das Tolerieren von mindestens

1000 mg Erdnussprotein gezeigt. Zwischen diesen beiden Behandlungsgruppen konnte ein signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden (p <0,0001). Dieser Effekt war jedoch von Beginn an zu erwarten, da die Studie ARC004 nur Patienten beinhaltete, welche die Studie ARC003 ohne Auftreten von Symptomen überstanden hatten. Ebenfalls kann bei einer Immuntherapie erwartet werden, dass die Patienten nach längerer Zeit der Einnahme desensibilisiert werden und somit die Patienten in der Studie ARC004 weniger Symptome aufweisen als die Patienten, die nur in der Studie ARC003 behandelt wurden.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-573: Baselinecharakteristika - Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* zwischen den Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Subgruppe	Mit Asthma		Ohne Asthma	
MTD	AR101 n (%)	Placebo n (%)	AR101 n (%)	Placebo n (%)
0,3	8 (4,0)	2 (3,1)	12 (6,9)	4 (6,8)
1	21 (10,6)	7 (10,8)	10 (5,7)	2 (3,4)
3	46 (23,2)	14 (21,5)	31 (17,8)	11 (18,6)
10	51 (25,8)	15 (23,1)	53 (30,5)	16 (27,1)
30	72 (36,4)	27 (41,5)	68 (39,1)	26 (44,1)
Alle	198 (100)	65 (100)	174 (100)	59 (100)

MTD: maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-573 zeigt die Ergebnisse aus der Studie ARC003 in Bezug auf die Dosis Erdnussprotein, die ein Patient in der Screening-*DBPCFC* tolerierte, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma. Insgesamt hatten 163/496 Patienten Asthma und 233/496 Patienten hatten kein Asthma. Von 198/372 Patienten aus der AR101-Gruppe, welche Asthma hatten, tolerierten in der Screening-*DBPCFC* 36,4 % der Patienten 30 mg, 25,8 % der Patienten 10 mg, 23,2 % der Patienten 3 mg, 10,6 % der Patienten 1 mg und 4,0 % der Patienten 0,3 mg Erdnussprotein. Von den 65/124 Patienten in der Placebo-Gruppe, welche Asthma hatten, tolerierten in der Screening-*DBPCFC* 41,5 % der Patienten 30 mg, 23,1 % der Patienten 10 mg, 21,5 % der Patienten 3 mg, 10,8 % 1 mg und 3,1 % der Patienten 0,3 mg des Erdnussproteins. In der Gruppe ohne Asthma lag eine dazu vergleichbare Verteilung der maximal tolerierten Dosis zu Studienbeginn in beiden Gruppen vor.

Tabelle 4-574: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma		198	65			
	Ja	89 (44,45)	1 (1,54)	0,4341 (0,3012-0,567)	52,2569 (7,1079-384,1899)	29,2172 (4,1530-205,5491)
	Nein	109 (55,55)	64 (98,46)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-574 werden die Ergebnisse der Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003 in Bezug auf das Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. Kein Proband in beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn der Studie die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 44,45 % der Patienten mit Asthma im AR101-Arm 1000 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 1,54 % der Patienten mit Asthma 1000 mg Erdnussproteins, die anderen 98,46 % der Patienten zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Beim Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein wurde das relative Risiko, die Wahrscheinlichkeit im Alltag 1000 mg Erdnussprotein im Alltag zu tolerieren, bei den Patienten mit Asthma im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen im AR101-Arm statistisch signifikant um das 29,22-fache erhöht (95 %- KI = [4,1530; 205,5491]).

Tabelle 4-575: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma		174	59			
	Ja	98 (56,32)	2 (3,39)	0,5293 (0,3832-0,6755)	36,75 (8,6942-155,3405)	16,6149 (4,2284-65,2864)
	Nein	76 (43,68)	57 (96,61)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test

**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-575 stellt die Ergebnisse der Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003 in Bezug auf das Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* dar. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 56,32 % der Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe 1000 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe tolerierten 3,39 % der Patienten ohne Asthma diese Dosis Erdnussprotein, 96,61 % der Patienten aus dieser Gruppe ohne Asthma zeigten vor oder bei Erreichen der 1000 mg Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit beim Tolerieren von 1000 mg des Erdnussproteins wurde bei den Patienten ohne Asthma im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 16,61-fache erhöht. (95 %- KI = [4,2284; 65,2864]).

Tabelle 4-576: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 1000 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	41,996	13,096-134,668	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	1,595	1,065-2,390	0,3134
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-576 zeigt den Interaktionstest zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 1000 mg Erdnussprotein. Zwischen diesen beiden Behandlungsgruppen konnten kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p = 0,3134).

Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein (1043 mg kumulativ) in der Studie ARC003

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Die Ergebnisse der Baselinecharakteristika können der Tabelle 4-557 entnommen werden.

Tabelle 4-577: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren		238	89			
	Ja	168 (70,59)	4 (4,49)	0,6609 (0,5393-0,7825)	51 (18,0114-144,4081)	15,7059 (6,0064-41,0687)
	Nein	70	85			

		(29,41)	(95,51)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-577 werden die Ergebnisse der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 zum Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 70,59 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im AR101-Arm 600 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 4,49 % der Patienten in diesem Alter 600 mg Erdnussprotein, 95,91 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit in Bezug auf das Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein wurde bei den Patienten zwischen 4-11 Jahren im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 15,71-fache erhöht. (95 %- KI = [6,0064; 41,0687]).

Tabelle 4-578: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* in der Altersgruppe 12 - 17 Jahre		134	35			
	Ja	82 (61,19)	1 (2,86)	0,5834 (0,3974-0,7694)	53,6154 (7,1216-403,6466)	21,4179 (3,0887-148,5154)
	Nein	52 (38,81)	34 (97,14)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-578 zeigt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 zwischen 12 - 17 Jahren in der Exit-*DBPCFC* zum Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 61,19 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren im AR101-Arm 600 mg des Erdnussproteins. 2,86 % der Patienten dieser Altersgruppe in der Placebo-Gruppe tolerierten 600 mg Erdnussproteins, 97,14 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Beim Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren wurde das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 21,42-fache erhöht (95 %- KI = [3,0087; 148,5154]).

Tabelle 4-579: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 600 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	51,547	20,446-129,958	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,656	0,424-1,015	0,0582
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-579 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Altersgruppen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 600 mg des Erdnussproteins aufgezeigt. Es lag kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen diesen beiden Gruppen vor (p = 0,0582).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Die Ergebnisse der Baselinecharakteristika können aus der Tabelle 4-561 entnommen werden.

Tabelle 4-580: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten		164	48			
	Ja	120 (73,17)	0 (0,00)	0,7317 (0,5723- 0,8911)	-	71,57 (0,2084- 0,3454)
	Nein	44 (26,83)	48 (100)			
	p*	<0,0001		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-580 stellt die Ergebnisse der weiblichen Patienten aus der Studie ARC003 in Bezug auf das Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* dar. Kein Proband in beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 73,17 % der weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe 600 mg

des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe zeigten alle weiblichen Patienten vor oder bei Erreichen der 600 mg dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko lag in Bezug auf das Tolerieren von 600 mg des Erdnussproteins bei den weiblichen Patienten im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant bei 73,17 % (95 %- KI = [0,2084; 0,3454]).

Tabelle 4-581: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten		208	76			
	Ja	130 (62,50)	5 (6,58)	0,5592 (0,428-0,6904)	23,6667 (9,1592-61,1531)	9,50 (4,0454-22,3093)
	Nein	78 (37,50)	71 (93,42)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-581 sind die Ergebnisse der männlichen Patienten zum Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC003 aufgezeigt. Zu Beginn tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. 62,50 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe tolerierte in der Exit-*DBPCFC* 600 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe tolerierten 6,58 % der männlichen Patienten diese Dosis Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*, 93,42 % der männlichen Patienten zeigte vor oder bei Erreichen der 600 mg dosislimitierende Symptome.

In Bezug auf das Tolerieren von 600 mg des Erdnussproteins wurde das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit bei den männlichen Patienten im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen im AR101-Arm statistisch signifikant um das 9,50-fache erhöht. (95 %-KI = [4,0454; 22,3093]).

Tabelle 4-582: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 600 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	48,833	19,428-122,745	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,449	0,944-2,226	0,0901

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-582 wird der Interaktionstest zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 600 mg des Erdnussproteins dargestellt. Der Test zeigte keine signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen diesen Gruppen (p = 0,0901).

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Die Ergebnisse der Baselinecharakteristika können aus der Tabelle 4-565 entnommen werden.

Tabelle 4-583: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika		302	100			
	Ja	198 (65,56)	3 (3)	0,6256 (0,5126-0,7387)	61,5577 (19,0442-198,9766)	21,8543 (7,1486-66,8114)
	Nein	104 (34,44)	97 (97)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-583 stellt die Ergebnisse der Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003 dar in Bezug auf das Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* dar. Kein Proband in beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 65,56 % der Patienten aus Nordamerika in der AR101-Gruppe 600 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe konnten 3 % Patienten aus Nordamerika 600 mg Erdnussprotein tolerieren, die weiteren 97 % der Patienten zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

In Bezug auf das Tolerieren von 600 mg des Erdnussproteins wurde das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit bei den Patienten aus Nordamerika im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen im AR101-Arm statistisch signifikant um das 21,85-fache erhöht (95 %-KI = [7,1486; 66,8114]).

Tabelle 4-584: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa		70	24			
	Ja	52 (74,29)	2 (8,33)	0,6595 (0,4303-0,8887)	31,7778 (6,7882-148,7615)	8,9143 (2,3481-33,8418)
	Nein	18 (25,71)	22 (91,67)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-584 sind die Ergebnisse der Patienten aus Europa zum Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC003 aufgezeigt. Zu Beginn tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. 74,29 % der Patienten aus Europa in der AR101-Gruppe tolerierte in der Exit-*DBPCFC* 600 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe tolerierten 8,33 % der Patienten aus Europa 600 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*, die restlichen 91,67 % der Patienten zeigte vor oder bei Erreichen der 600 mg dosislimitierende Symptome.

Beim Tolerieren von 600 mg des Erdnussproteins wurde das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit bei den Patienten aus Europa im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen im AR101-Arm statistisch signifikant um das 8,91-fache erhöht. (95 %-KI = [2,3481; 33,8418]).

Tabelle 4-585: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 600 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	50,071	19,883-126,092	<0,0001
Region Europa vs. Nordamerika	1,606	0,910-2,835	0,1019

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-585 zeigt den Interaktionstest zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 600 mg Erdnussprotein. Der Test legte dar, dass keine signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen diesen Patientengruppen aufgetreten sind (p = 0,1019).

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Die Ergebnisse der Baselinecharakteristika können aus der Tabelle 4-569 entnommen werden.

Tabelle 4-586: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Nachbeobachtung		259	105			
	Ja	225 (86,87)	4 (3,81)	0,8306 (0,7211-0,9402)	167,0956 (57,7589-483,4047)	22,8041 (8,7115-59,6944)
	Nein	34 (13,13)	101 (96,19)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-586 stellt die Ergebnisse der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 zum Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC003 dar. Kein Proband in beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 86,87 % der Patienten mit Nachbeobachtung in der AR101-Gruppe 600 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe waren dies 3,81 % der Patienten, 96,19 % der Patienten aus dieser Gruppe mit Nachbeobachtung zeigten vor oder beim Erreichen der 600 mg Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit in Bezug auf das Tolerieren von 600 mg des Erdnussproteins wurde bei den Patienten mit Nachbeobachtung im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 22,80-fache erhöht (95 %- KI = [8,7115; 59,6944]).

Tabelle 4-587: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Nachbeobachtung		113	19			
	Ja	25 (22,12)	1 (5,26)	0,1686 (-0,0247-0,3619)	5,1136 (0,6504-40,2051)	4,2035 (0,6048-29,2163)
	Nein	88 (87,88)	18 (94,74)			

	p*	0,1203	0,0015		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-587 sind die Ergebnisse der Patienten aus Europa in Bezug auf das Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC003 aufgezeigt. Kein Patient aus beiden Behandlungsarmen tolerierte zu Beginn die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. 22,12 % der Patienten aus der AR101-Gruppe ohne Nachbeobachtung tolerierte in der Exit-*DBPCFC* 600 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe waren dies 5,26 % der Patienten.

In Bezug auf das Tolerieren von 600 mg des Erdnussproteins wurde das relative Risiko, also die Wahrscheinlichkeit bei den Patienten ohne Nachbeobachtung im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen im AR101-Arm statistisch signifikant um das 4,20-fache erhöht (95 %-KI = [0,6048; 29,6163]).

Tabelle 4-588: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 600 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	129,368	49,304-339,447	<0,0001
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,047	0,026-0,082	<0,0001

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-588 zeigt den Interaktionstest zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 600 mg Erdnussprotein. Der Test zeigte einen signifikanten Behandlungseffekt zwischen diesen Gruppen an (p <0,0001).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Die Ergebnisse der Baselinecharakteristika sind aus der Tabelle 4-573 zu entnehmen.

Tabelle 4-589: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma		198	65			
	Ja	121 (61,11)	3 (4,61)	0,5650 (0,4251-0,7048)	32,4762 (9,8469-107,11)	13,2407 (4,3604-40,2067)
	Nein	77	62			

		(38,89)	(95,39)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-589 stellt die Ergebnisse der Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003 in Bezug auf das Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* darKein Proband in beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 61,11 % der Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe 600 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe waren dies 4,61 % Patienten, 95,39 % der Patienten mit Asthma aus dieser Gruppe zeigten vor oder beim Erreichen der 600 mg Dosis Erdnussprotein dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit in Bezug auf das Tolerieren von 600 mg des Erdnussproteins wurde bei den Patienten mit Asthma im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen im AR101-Arm statistisch signifikant um das 13,24-fache erhöht (95 %-KI = [4,3604; 40,2067]).

Tabelle 4-590: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma		174	59			
	Ja	129 (74,14)	2 (3,39)	0,7075 (0,561-0,854)	81,7 (19,1593-348,3887)	21,8707 (5,5852-85,6426)
	Nein	45 (25,86)	57 (96,61)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-590 sind die Ergebnisse der Patienten aus Europa in Bezug auf das Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC003 aufgezeigt. Kein Patient aus beiden Behandlungsarmen tolerierte zu Beginn die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. 74,14 % der Patienten aus der AR101-Gruppe ohne Asthma tolerierte in der Exit-*DBPCFC* 600 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe waren dies 3,39 % der Patienten, 96,61 % der Patienten ohne Asthma zeigte vor oder beim Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

In Bezug auf das Tolerieren von 600 mg des Erdnussproteins wurde das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit bei den Patienten ohne Asthma im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen im AR101-Arm statistisch signifikant um das 21,87-fache erhöht. (95 %- KI = [5,5852; 85,6426]).

Tabelle 4-591: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 600 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	51,370	20,360-129,611	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	1,731	1,126-2,660	0,7703
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-591 stellt den Interaktionstest zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 600 mg Erdnussprotein dar. Der Test zeigte keinen signifikant unterschiedlichen Behandlungseffekt zwischen diesen Gruppen an (p = 0,7703).

Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein (443 mg kumulativ) in der Studie ARC003

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Die Ergebnisse der Baselinecharakteristika liegen in der Tabelle 4-557 vor.

Tabelle 4-592: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren		238	89			
	Ja	189 (79,41)	8 (8,99)	0,7042 (0,5851-0,8234)	39,0536 (17,6993-86,1719)	8,8346 (4,5469-17,1655)
	Nein	49 (20,59)	81 (91,01)			
	p*	<0,0001		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-592 werden die Ergebnisse der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren zum Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC003 dargestellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis

von 300 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 79,41 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe 300 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe tolerierten 8,99 % der 4 - 11 -jährigen Patienten 300 mg Erdnussprotein, 91,01 % der Patienten in diesem Alter zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko in Bezug auf das Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein bzw. die Wahrscheinlichkeit 300 mg Erdnussprotein im Alltag zu tolerieren, wurde bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 8,83-fache erhöht (95 %- KI = [4,5469; 17,1655]).

Tabelle 4-593: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* in der Altersgruppe 12 - 17 Jahre		134	35			
	Ja	96 (71,64)	2 (5,71)	0,6593 (0,4756-0,8429)	41,6842 (9,528-182,3649)	12,5373 (3,2504-48,3585)
	Nein	38 (28,36)	33 (94,29)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-593 werden die Ergebnisse der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren zum Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC003 dargestellt. Kein Patient in beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn der Studie die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 71,64 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe 300 mg des Erdnussproteins. 5,71 % der 12 - 17 -jährigen Patienten in der Placebo-Gruppe tolerierten 300 mg Erdnussproteins, die anderen 94,29 % der Patienten zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

In Bezug auf das Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren wurde das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 12,54-fache erhöht (95 %- KI = [3,2504; 48,3585]).

Tabelle 4-594: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 300 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	39,636	19,746-79,558	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,651	0,408-1,040	0,0723
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-594 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Altersgruppen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 300 mg des Erdnussproteins. Es konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,0723).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Die Ergebnisse der Baselinecharakteristika liegen in der Tabelle 4-561 vor.

Tabelle 4-595: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten		164	48			
	Ja	128 (78,05)	1 (2,08)	0,7597 (0,6027- 0,9166)	167,1111 (22,2811- 1253,3571)	37,4634 (5,3775- 260,9954)
	Nein	36 (21,95)	47 (97,92)			
	p*	<0,0001		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-595 sind die Ergebnisse der weiblichen Patienten zum Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC003 dargestellt. Kein Proband in beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. 78,05 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe tolerierten in der Exit-*DBPCFC* 300 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe waren dies 2,08 %, die anderen 97,92 % der weiblichen Patienten aus der Placebo-Gruppe zeigten vor oder beim Erreichen der 300 mg dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko, also die Wahrscheinlichkeit in Bezug auf das Tolerieren von 600 mg des Erdnussproteins wurde bei den weiblichen Patienten im Vergleich zwischen den

Behandlungsgruppen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 37,46-fache erhöht (95 %- KI = [5,3775; 260,9954]).

Tabelle 4-596: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten		208	76			
	Ja	157 (75,48)	9 (11,84)	0,6364 (0,5069-0,7658)	22,9172 (10,673-49,2081)	6,3739 (3,4347-11,8284)
	Nein	51 (24,52)	67 (90,16)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-596 zeigt die Ergebnisse der männlichen Patienten aus der Studie ARC003 in Bezug auf das Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. Kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. 75,48 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe tolerierte in der Exit-*DBPCFC* 300 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 11,84 % der männlichen Patienten 300 mg des Erdnussproteins in der Exit-*DBPCFC*, 90,16 % der männlichen Patienten aus dieser Gruppe zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit wurde in Bezug auf das Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein bei den männlichen Patienten im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 6,37-fache erhöht (95 %- KI = [3,4347; 11,8284]).

Tabelle 4-597: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 300 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	37,404	18,758-74,583	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,973	0,618-1,532	0,9048

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-597 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 300 mg des Erdnussproteins dargestellt. Es konnte kein unterschiedlicher Behandlungseffekt zwischen diesen Gruppen nachgewiesen werden (p = 0,9048).

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Die Ergebnisse der Baselinecharakteristika sind aus der Tabelle 4-565 zu entnehmen.

Tabelle 4-598: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika		302	100			
	Ja	231 (76,49)	6 (6)	0,7049 (0,5937-0,8161)	50,9718 (21,417-121,3116)	12,7483 (5,8539-27,7627)
	Nein	71 (23,51)	94 (94)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-598 zeigt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 aus Nordamerika in Bezug auf das Tolerieren von 300 mg des Erdnussproteins in der Exit-*DBPCFC*. Kein Proband in beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 76,49 % der Patienten aus der AR101-Gruppe aus Nordamerika 300 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten diese Menge 6 % der Patienten, die weiteren 94 % Patienten aus der Placebo-Gruppe zeigten vor oder beim Erreichen der 300 mg dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit in Bezug auf das Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein wurde bei den Patienten aus Nordamerika im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 12,75-fache erhöht (95 %- KI = [5,8539; 27,7627]).

Tabelle 4-599: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa		70	24			
	Ja	54 (77,14)	4 (16,67)	0,6048 (0,3794-0,8301)	16,875 (5,033-56,5799)	4,6286 (1,8750-11,4260)
	Nein	16 (22,86)	20 (83,33)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-599 sind die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 aus Europa in Bezug auf das Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband aus beiden Behandlungsgruppen die Dosis von 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 77,14 % der Patienten aus der AR101-Gruppe aus Nordamerika 300 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten diese Dosis 16,67 % der Patienten aus Nordamerika, 83,33 % Patienten aus der Placebo-Gruppe zeigten vor oder beim Erreichen der 300 mg dosislimitierende Symptome.

Beim Tolerieren von 300 mg des Erdnussproteins wurde das relative Risiko, also die Wahrscheinlichkeit bei den Patienten aus Nordamerika im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen im AR101-Arm statistisch signifikant um das 4,63-fache erhöht (95 %-KI = [1,8750; 11,4260]).

Tabelle 4-600: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 300 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	37,574	18,838-74,947	<0,0001
Region Europa vs. Nordamerika	1,240	0,687-2,239	0,4753

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-600 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf das Tolerieren von 300 mg des Erdnussproteins aufgezeigt. Es konnte kein unterschiedlicher Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,4753).

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Die Ergebnisse der Baselinecharakteristika sind der Tabelle 4-569 zu entnehmen.

Tabelle 4-601: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Nachbeobachtung		259	105			
	Ja	256 (98,84)	7 (6,67)	0,9218 (0,8202-1)	1194,6667 (302,8467-4712,7097)	14,8263 (7,2471-30,3319)
	Nein	3 (1,16)	98 (93,33)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-601 sind die Ergebnisse der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 zum Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC003 dargestellt. In beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn kein Proband die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 98,84 % der Patienten aus der AR101-Gruppe mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 300 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe waren dies 6,67 %, die restlichen 93,33 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Nachbeobachtung zeigten vor oder beim Erreichen der 300 mg dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit wurde in Bezug auf das Tolerieren von 300 mg des Erdnussproteins bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen im AR101-Arm statistisch signifikant um das 14,83-fache erhöht (95 %- KI = [7,2471; 30,3319]).

Tabelle 4-602: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne		113	19			
	Ja	29 (25,66)	3 (15,79)	0,0987 (-0,1095-	1,8413 (0,5001-	1,6254 (0,5493-

Nachbeobachtung	Nein	84 (74,34)	16 (84,21)	0,307)	6,779)	4,8092)
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-602 sind die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf das Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufgezeigt. Kein Proband in beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 25,66 % der Patienten aus der AR101-Gruppe mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 300 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe waren dies 15,79 % der Patienten, die restlichen 84,21 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe ohne Nachbeobachtung zeigten vor oder beim Erreichen der 300 mg Dosis dosislimitierende Symptome.

In Bezug auf das Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein wurde das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen im AR101-Arm statistisch signifikant um das 1,63-fache erhöht. (95 %- KI = [0,5493; 4,8092]).

Tabelle 4-603: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 300 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	402,687	142,642- >999,999	<0,0001
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,009	0,004-0,023	<0,0001

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-603 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 300 mg Erdnussprotein dargestellt. Es konnte ein Behandlungseffekt zwischen diesen Gruppen festgestellt werden (p <0,0001).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Aus der Tabelle 4-573 sind die Ergebnisse der Baselinecharakteristika zu entnehmen.

Tabelle 4-604: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma		198	65			
	Ja	141 (71,21)	6 (9,23)	0,6198 (0,4807-0,7589)	24,3246 (9,9449-59,496)	7,7146 (3,5811-16,6195)
	Nein	57 (28,79)	59 (90,77)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-604 zeigt die Ergebnisse der Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003 in Bezug auf das Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. Kein Proband in beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 71,21 % der Patienten aus der AR101-Gruppe mit Asthma 300 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten diese Dosis 9,23 % der Patienten mit Asthma, 90,77 % Patienten aus der Placebo-Gruppe zeigten vor oder beim Erreichen der 300 mg dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit lag wurde Bezug auf das Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein bei den Patienten mit Asthma im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 7,71-fache erhöht (95 %- KI = [3,5811; 16,6195]).

Tabelle 4-605: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma		174	59			
	Ja	144 (82,76)	4 (6,78)	0,7598 (0,6177-0,9019)	66 (22,2226-196,0171)	12,2069 (4,7275-31,5195)
	Nein	30 (17,24)	55 (93,22)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test

**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-605 sind die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma in Bezug auf das Tolerieren von 300 mg des Erdnussproteins in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband aus beiden Studienarmen die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 82,76 % der Patienten aus der AR101-Gruppe ohne Asthma 300 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe tolerierten diese Dosis 6,78 % der Patienten, bei 93,22 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe ohne Asthma zeigten sich vor oder beim Erreichen der 300 mg dosislimitierende Symptome.

Beim Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein wurde das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit bei den Patienten ohne Asthma im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 12,21-fache erhöht (95 %- KI = [4,7275; 31,5195).

Tabelle 4-606: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 300 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	39,392	19,615-79,109	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	1,709	1,076-2,714	0,6484

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-606 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 300 mg des Erdnussproteins aufgezeigt. Es konnte kein unterschiedlicher Behandlungseffekt zwischen den Gruppen festgestellt werden (p = 0,6484).

Tolerieren der im Screening nicht tolerierten 100 mg Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC in der Studie ARC003

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Die Ergebnisse der Baselinecharakteristika sind in der Tabelle 4-557 zu entnehmen.

Tabelle 4-607: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren		238	89			
	Ja	193 (81,09)	24 (26,97)	0,5413 (0,4262-0,6563)	11,6157 (6,5717-20,5313)	3,0072 (2,1247-4,2562)
	Nein	45 (18,91)	65 (73,03)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-607 werden die Ergebnisse der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Exit-*DBPCFC* zum Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein aus der Studie ARC003 dargestellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 81,09 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im AR101-Arm 100 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe tolerierten 26,97 % dieser Patientengruppe 100 mg Erdnussprotein, 73,03 % der Patienten aus dieser Gruppe zwischen 4-11 Jahren zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit in Bezug auf das Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein im Alltag wurde bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 3,01-fache erhöht. (95 %- KI = [2,1247; 24,2562]).

Tabelle 4-608: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* in der Altersgruppe 12 - 17 Jahre		134	35			
	Ja	97 (72,39)	8 (22,86)	0,4953 (0,3148-0,6758)	8,848 (3,6878-21,2283)	3,167 (1,7078-5,8727)
	Nein	37 (27,61)	27 (77,14)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-608 zeigt die Ergebnisse der Altersgruppe 12 - 17 Jahre aus der Studie ARC003 in Bezug auf das Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. Kein Patient in beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn der Studie die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. 72,39 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe tolerierten in der Exit-*DBPCFC* 100 mg des Erdnussproteins. 22,86 % der Patienten dieser Altersgruppe aus der Placebo-Gruppe tolerierten diese Menge Erdnussprotein, 94,29 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren zeigten vor oder beim Erreichen von 100 mg Erdnussprotein dosislimitierende Symptome.

In Bezug auf das Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren wurde das relative Risiko, also die Wahrscheinlichkeit im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 3,17-fache erhöht (95 %- KI = [1,7078; 5,8727]).

Tabelle 4-609: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 100 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	10,741	6,653-17,342	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,650	0,418-1.010	0,0555
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall			

In der Tabelle 4-609 werden die Ergebnisse des Interaktionstests bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 100 mg des Erdnussproteins dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen diesen Gruppen nachgewiesen werden (p = 0,0555).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Die Ergebnisse der Baselinecharakteristika sind aus der Tabelle 4-561 zu entnehmen.

Tabelle 4-610: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den		164	48			
	Ja	129	8	0,6199	18,4286	4,7195

weiblichen Patienten		(78,66)	(16,67)	(0,4661 -0,7737)	(7,908-42,9452)	(2,4946-8,9288)
	Nein	35 (11,34)	40 (83,33)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-610 werden die Ergebnisse der weiblichen Patienten aus der Studie ARC003 in Bezug auf das Tolerieren von 100 mg des Erdnussproteins in der Exit-*DBPCFC* aufgezeigt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient in beiden Studienarmen die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 78,66 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe 100 mg Erdnussprotein. 16,67 % der weiblichen Patienten aus der Placebo-Gruppe tolerierten diese Menge Erdnussprotein, die anderen 83,33 % der weiblichen Patienten zeigten vor oder beim Erreichen von 100 mg Erdnussprotein dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit in Bezug auf das Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein wurde bei den weiblichen Patienten im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen im AR101-Arm statistisch signifikant um das 4,72-fache erhöht (95 %-KI = [2,4946; 8,9288]).

Tabelle 4-611: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten		208	76			
	Ja	161 (77,40)	24 (31,58)	0,4582 (0,3331-0,5834)	7,422 (4,1444-13,2917)	2,4511 (1,7464-3,4402)
	Nein	47 (22,60)	52 (68,42)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-611 legt die Ergebnisse der männlichen Patienten aus der Studie ARC003 in Bezug auf das Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* dar. Kein Patient in beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn der Studie die Dosis von 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 77,40 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe 100 mg des Erdnussproteins. 31,58 % der männlichen Patienten aus der

Placebo-Gruppe tolerierten diese Menge Erdnussprotein, 68,42 % der männlichen Patienten aus dieser Gruppe zeigten vor oder beim Erreichen von 100 mg Erdnussprotein dosislimitierende Symptome.

Beim Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein wurde das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit bei den männlichen Patienten im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 2,45-fache erhöht. (95 %- KI = [1,7464; 3,4402]).

Tabelle 4-612: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 100 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	10,280	6,407-16,496	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,860	0,563-1,313	0,4842
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-612 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 100 mg Erdnussprotein dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (p = 0,4842).

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Die Ergebnisse der Baselinecharakteristika sind in der Tabelle 4-565 enthalten.

Tabelle 4-613: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika		302	100			
	Ja	236 (78,16)	25 (25,00)	0,5315 (0,4235- 0,6394)	10,7273 (6,3233- 18,1984)	3,1258 (2,2145- 4,4122)
	Nein	66 (21,84)	75 (75,00)			
	p*	<0,0001		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-613 zeigt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 aus Nordamerika in Bezug auf das Tolerieren von 100 mg des Erdnussproteins in der Exit-

DBPCFC. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient in beiden Studienarmen die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 78,16 % der Patienten aus Nordamerika, welche in der der AR101-Gruppe waren, 100 mg des Erdnussproteins. 25,00 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe, welche aus Nordamerika waren, tolerierten diese Menge Erdnussprotein, die anderen 75,00 % der Patienten zeigten vor oder beim Erreichen von 100 mg Erdnussprotein dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit in Bezug auf das Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein im Alltag wurde bei den Patienten aus Nordamerika im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen im AR101-Arm statistisch signifikant um das 3,13-fache erhöht. (95 %- KI = [2,2145; 4,4122]).

Tabelle 4-614: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa		70	24			
	Ja	54 (77,14)	7 (29,17)	0,4798 (0,2585-0,701)	8,1964 (2,891-23,2383)	2,6449 (1,3997-4,9979)
	Nein	16 (22,86)	17 (70,83)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-614 werden die Ergebnisse der Patienten aus Europa aus der Studie ARC003 in Bezug auf das Tolerieren von 100 mg des Erdnussproteins in der Exit-*DBPCFC* gezeigt. Kein Patient aus beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn der Studie die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 77,14 % der Patienten aus Europa, welche in der der AR101-Gruppe waren, 100 mg des Erdnussproteins. 29,17 % der Patienten aus Europa, welche in der Placebo-Gruppe waren, tolerierten diese Menge Erdnussprotein, die anderen 70,83 % der Patienten zeigten vor oder beim Erreichen von 100 mg Erdnussprotein dosislimitierende Symptome.

In Bezug auf das Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein bei den Patienten aus Nordamerika wurde das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen im AR101-Arm statistisch signifikant um das 2,64-fache erhöht. (95 %-KI = [1,3997; 4,9979]).

Tabelle 4-615: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 100 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	10,169	6,349-16,288	<0,0001
Region Europa vs. Nordamerika	1,018	0,596-1,737	0,9486
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-615 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 100 mg des Erdnussproteins gezeigt. Es konnte kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden (p = 0,9486).

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Die Ergebnisse der Baselinecharakteristika sind aus der Tabelle 4-569 zu entnehmen.

Tabelle 4-616: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Nachbeobachtung		259	105			
	Ja	258 (99,61)	28 (23,81)	0,7295 (0,6364-0,8225)	709,5 (94,9862-5299,6139)	3,7355 (2,7199-5,1303)
	Nein	1 (0,39)	77 (76,19)			
	p*	<0,0001		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-616 zeigt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf das Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsarmen die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 99,61 % der Patienten aus der AR101-Gruppe mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 100 mg des Erdnussproteins. 23,81 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe tolerierten diese Menge Erdnussprotein, die weiteren 76,19 % Patienten zeigten vor oder beim Erreichen von 100 mg Erdnussprotein dosislimitierende Symptome.

In Bezug auf das Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 lag das relative Risiko im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant bei 3,74 (95 %- KI = [2,7199 5,1303]).

Tabelle 4-617: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Nachbeobachtung		113	19			
	Ja	32 (28,32)	4 (21,05)	0,0727 (-0,1438-0,2891)	1,4815 (0,4569-4,804)	1,3451 (0,5367-3,3714)
	Nein	81 (71,68)	15 (78,95)			
	p*	0,5106		0,0083		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-617 zeigt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf das Tolerieren von 100 mg des Erdnussproteins in der Exit-*DBPCFC*. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen die Dosis von 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 28,32 % der Patienten aus der AR101-Gruppe mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 100 mg Erdnussprotein. 21,05 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Nachbeobachtung tolerierten 100 mg Erdnussprotein, die weiteren 78,95 % Patienten aus dieser Gruppe zeigten vor oder beim Erreichen dieser Dosis Erdnussprotein dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko in Bezug auf das Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein, d.h. die Wahrscheinlichkeit eine versehentliche Exposition mit 100 mg Erdnussprotein im Alltag zu tolerieren, wurde bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen im AR101-Arm statistisch signifikant um das 1,34-fache erhöht. (95 %- KI = [0,5367; 3,3714]).

Tabelle 4-618: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 100 mg zwischen den Studiengruppen, angepasst nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	118,076	44,547-312,970	<0,0001
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,009	0,003-0,024	<0,0001
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-618 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 100 mg des Erdnussproteins dargestellt. Es konnte ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden (p <0,0001).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Die Ergebnisse der Baselinecharakteristika sind aus der Tabelle 4-573 zu entnehmen.

Tabelle 4-619: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma		198	65			
	Ja	143 (72,22)	19 (29,23)	0,4299 (0,2936-0,5662)	6,2947 (3,3917-11,6826)	2,4708 (1,6762-3,6420)
	Nein	55 (17,78)	46 (70,77)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-619 zeigt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma in Bezug auf das Tolerieren von 100 mg des Erdnussproteins in der Exit-*DBPCFC*. Kein Patient in beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn der Studie die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. 72,22 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe tolerierten in der Exit-*DBPCFC* 100 mg des Erdnussproteins. 29,23 % der Patienten mit Asthma aus der Placebo-Gruppe tolerierten diese Menge Erdnussprotein, die weiteren 70,77 % der Patienten zeigten vor oder beim Erreichen von 100 mg Erdnussprotein dosislimitierende Symptome.

In Bezug auf das Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein bei den Patienten mit Asthma wurde das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit im Vergleich zwischen den

Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 2,47-fache erhöht. (95 %- KI = [1,6762; 3,6420]).

Tabelle 4-620: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma		174	59			
	Ja	147 (84,48)	13 (22,03)	0,6245 (0,4875-0,7614)	19,265 (9,1927-40,3731)	3,8342 (2,3626-6,2224)
	Nein	27 (15,52)	46 (87,97)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-620 werden die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma in Bezug auf das Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen die Dosis von 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 84,48 % der Patienten aus der AR101-Gruppe ohne Asthma 100 mg des Erdnussproteins. 22,03 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe ohne Asthma tolerierten diese Menge Erdnussprotein, 87,97 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten vor oder beim Erreichen von 100 mg Erdnussprotein dosislimitierende Symptome.

Bei den Patienten mit Asthma wurde das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit in Bezug auf das Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen im AR101-Arm statistisch signifikant um das 3,83-fache erhöht (95 %-KI = [2,3626; 6,2224]).

Tabelle 4-621: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 100 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	10,442	6,489-16,802	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	1,526	0,997-2,336	0,4649

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-621 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 100 mg des Erdnussproteins aufgezeigt. Es konnte kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen diesen Gruppen festgestellt werden (p = 0,4649).

Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der DBPCFC in der Studie ARC003

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-622: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC003)

Veränderung der MTD	AR101			Placebo			AR101 vs. Placebo	
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	238	15,369 (12,451)		89	15,306 (12,303)			
Exit	238	664,446 (396,993)	649,077 (395,039)	89	76,719 (176,288)	61,413 (174,245)	<0,0001	1,687 [1,412; 1,963]

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-622 zeigt die Ergebnisse der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. Die Mittelwertveränderung zur Baseline lag in der AR101-Gruppe bei 649,077 (SD = 395,039) in der Exit-*DBPCFC*, in der Placebo-Gruppe lag diese bei 61,413 (SD = 174,245). Es lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor (p <0,0001), Hedges' g zeigte einen großen Effekt mit 1,687 an (95 %- KI = [1,412; 1,963]).

Tabelle 4-623: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Veränderung der MTD	AR101			Placebo			AR101 vs. Placebo	
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	134	13,807 (11,832)		35	17,817 (13,01)			
Exit	134	587,637 (426,63)	573,829 (424,459)	35	67,086 (171,844)	49,269 (169,438)	<0,0001	1,366 [0,966; 1,765]

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-623 zeigt die Ergebnisse der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der AR101-Gruppe lag die Mittelwertveränderung zur Baseline bei 573,829 (SD = 424,459), in der Placebo-Gruppe lag diese bei 49,269 (SD = 169,438). Ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor (p <0,0001), Hedges' g zeigte einen großen Effekt mit 1,366 an (95 %- KI = [0,966; 1,765]).

Tabelle 4-624: Bewertung des Effekts der Behandlung auf die Veränderung der maximal tolerierten Dosis bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	225,31	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	3,14	0,0772
Quelle: (143)		

In der Tabelle 4-624 sind die Behandlungseffekte der Veränderung auf die maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren aufgezeigt. Zwischen diesen Altersgruppen liegen keine signifikanten Behandlungseffekte vor (p = 0,0772).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-625: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC003)

Veränderung der MTD	AR101			Placebo			AR101 vs. Placebo	
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	164	14,584 (12,451)		48	15,873 (12,904)			
Exit	164	676,349 (403,348)	661,765 (400,544)	48	33,396 (50,794)	17,523 (49,467)	<0,0001	1,830 [1,464; 2,196]

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-625 sind die Ergebnisse der weiblichen Patienten aus der Studie ARC003 in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufgezeigt. Die Mittelwertveränderung zur Baseline lag in der AR101-Gruppe bei 661,765 (SD = 400,544), in der Placebo-Gruppe lag diese bei 17,523 (SD = 49,467). Es lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor (p <0,0001), Hedges' g zeigte einen großen Effekt mit 1,830 an (95 %- KI = [1,464; 2,196]).

Tabelle 4-626: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC003)

Veränderung der MTD	AR101			Placebo			AR101 vs. Placebo	
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	208	14,982 (12,096)			16,104 (12,332)			
Exit	208	605,578 (411,711)	590,596 (410,121)	76	99,645 (215,741)	83,541 (213,179)	<0,0001	1,382 [1,096; 1,668]

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-626 enthält die Ergebnisse der männlichen Patienten aus der Studie ARC003 in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der AR101-Gruppe lag die Mittelwertveränderung zur Baseline bei 590,596 (SD = 410,122), in der Placebo-Gruppe lag diese bei 83,541 (SD = 213,179). Ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor (p <0,0001), Hedges' g zeigte einen großen Effekt mit 1,382 an (95 %- KI = [1,096; 1,668]).

Tabelle 4-627: Bewertung des Effekts der Behandlung auf die Veränderung der maximal tolerierten Dosis bei den weiblichen und männlichen Patienten in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	225,67	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,32	0,2505
Quelle: (143)		

In der Tabelle 4-627 sind die Behandlungseffekte der Veränderung auf die maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein nach Geschlechtergruppen dargestellt. Innerhalb dieser Subgruppe liegen keine signifikanten Behandlungseffekte vor (p = 0,2505).

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-628: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika (Studie ARC003)

Veränderung der MTD	AR101			Placebo			AR101 vs. Placebo	
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	302	13,922 (12,118)	-	100	15,795 (12,529)	-		
Exit	302	621,118 (407,451)	607,196 (405,229)	100	59,91 (136,488)	44,115 (135,803)	<0,0001	1,577 [1,326; 1,828]

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-628 sind die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 aus Nordamerika in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der AR101-Gruppe lag die Mittelwertveränderung zur Baseline bei 607,196 (SD = 405,229), in der Placebo-Gruppe lag diese bei 44,115 (SD = 135,803). Es lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor (p <0,0001), Hedges' g zeigte einen großen Effekt mit 1,577 an (95 %- KI = [1,326; 1,828]).

Tabelle 4-629: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa (Studie ARC003)

Veränderung der MTD	AR101			Placebo			AR101 vs. Placebo	
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	70	18,623 (12,108)		24	16,929 (12,628)			
Exit	70	704,343(411,799)	685,72 (410,99)	24	132,708 (279,311)	115,779 (273,974)	<0,0001	1,511 [0,999; 2,022]

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

DieTabelle 4-629 zeigt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 aus Europa in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. Die Mittelwertveränderung zur Baseline lag in der AR101-Gruppe bei 685,730 (SD = 410,990), in der Placebo-Gruppe lag diese bei 115,779 (SD = 273,974). Ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor (p <0,0001), Hedges' g zeigte einen großen Effekt mit 1,511 an (95 %- KI = [0,999; 2,022]).

Tabelle 4-630: Bewertung des Effekts der Behandlung auf die Veränderung der maximal tolerierten Dosis nach Patienten aus Europa und Nordamerika in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	225,18	<0,0001
Region Europa vs. Nordamerika	3,42	0,0651
Quelle: (143)		

In der Tabelle 4-630 werden die Behandlungseffekte der Veränderung auf die maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein nach Patienten aus Nordamerika und Europa gezeigt. Zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa liegen keine signifikanten Behandlungseffekte vor (p = 0,0651).

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Tabelle 4-631: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Veränderung der MTD	AR101			Placebo			AR101 vs. Placebo	
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	259	15,71 (12,399)	-	105	15,912 (12,407)	-		
Exit	259	817,49 (265,917)	801,78 (265,082)	105	69,133 (161,802)	53,221 (160,502)	<0,0001	3,131 [2,810; 3,452]
MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-631 sind die Ergebnisse der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der Studie ARC003 in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. Die Mittelwertveränderung zur Baseline lag in der AR101-Gruppe bei 801,780 (SD = 265,082), in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 53,221 (SD = 160,503). Es lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor (p <0,0001), Hedges' g zeigte einen großen Effekt mit 3,131 an (95 %- KI = [2,810; 3,452]).

Tabelle 4-632: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Veränderung der MTD	AR101			Placebo			AR101 vs. Placebo	
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	113	12,735 (11,654)		19	16,579 (13,368)			
Exit	113	222,58 (377,697)	209,844 (374,841)	19	100,895 (235,965)	84,316 (230,571)	0,1601	0,353 [-0,135; 0,841]

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-632 zeigt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. Die Mittelwertveränderung zur Baseline lag in der AR101-Gruppe bei 84,316 (SD = 230,571), in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 209,844 (SD = 374,841). Diese Veränderung war nicht statistisch signifikant (p = 0,1601), Hedges' g zeigte einen kleinen Effekt mit 0,353 an (95 %- KI = [-0,135; 0,841]).

Tabelle 4-633: Bewertung des Effekts der Behandlung auf die Veränderung der maximal tolerierten Dosis nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	388,09	<0,0001
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	293,84	<0,0001
Quelle: (143)		

In der Tabelle 4-633 sind die Behandlungseffekte der Veränderung auf die maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein nach Gruppen mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgezeigt. Zwischen diesen Subgruppen liegt ein signifikanter Behandlungseffekt vor (p <0,0001).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-634: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei Patienten mit Asthma (Studie ARC003)

Veränderung der MTD	AR101			Placebo			AR101 vs. Placebo	
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	198	14,3 (12,309)		65	15,532 (12,656)			
Exit	198	581,853(423,47)	567,553 (421,908)	65	77,031 (165,289)	61,498 (164,315)	<0,0001	1,353 [1,050; 1,656]

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-634 sind die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* enthalten. In der AR101-Gruppe lag die Mittelwertveränderung zur Baseline bei 567,553 (SD = 421,908), in der Placebo-Gruppe lag der Wert bei 61,498 (SD = 164,315). Es lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor (p <0,0001), Hedges' g zeigte einen großen Effekt mit 1,353 an (95 %- KI = [1,050; 1,656]).

Tabelle 4-635: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei Patienten ohne Asthma (Studie ARC003)

Veränderung der MTD	AR101			Placebo			AR101 vs. Placebo	
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	174	15,383 (12,169)	-	59	12,422 (10)	-		
Exit	174	699,279 (383,632)	683,897 (380,992)	59	70,661 (185,297)	54,115 (182,037)	<0,0001	1,849 [1,509; 2,189]

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-635 zeigt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. Die Mittelwertveränderung zur Baseline lag in der AR101-Gruppe bei 683,897 (SD = 380,992), in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 54,115 (SD = 182,037). Ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor (p <0,0001), Hedges'g zeigte einen großen Effekt mit 1,849 an (95 %- KI = [1,509; 2,189]).

Tabelle 4-636: Bewertung des Effekts der Behandlung auf die Veränderung der maximal tolerierten Dosis nach Patienten mit und ohne Asthma in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	228,02	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	6,94	0,0087
Quelle: (143)		

In der Tabelle 4-636 sind die Behandlungseffekte der Veränderung auf die maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein nach Gruppen mit und ohne Asthma aufgezeigt. Zwischen diesen Subgruppen liegt ein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,0087).

Desensibilisierung gegen Erdnuss in der Studie ARC004

Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg und 100 mg Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC der Studie ARC004

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-637: Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg und 100 mg Erdnussprotein bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004

Tolerieren von X mg in der Exit-*DBPCFC*	Kohorte 1: N = 63 von 112		Kohorte 3a: N = 22 von 31	
	Ja	Nein	Ja	Nein
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
2000 mg (kumulativ: 4043 mg)	32 (50,8)	31 (49,2)	14 (63,6)	8 (36,4)
1000 mg (kumulativ: 2043 mg)	53 (84,1)	10 (15,9)	18 (81,8)	4 (18,2)
600 mg (kumulativ: 1043 mg)	57 (90,5)	6 (9,5)	18 (81,8)	4 (18,2)
300 mg (kumulativ: 443 mg)	61 (96,8)	2 (3,2)	19 (86,4)	3 (13,6)
100 mg (kumulativ: 143 mg)	61 (96,8)	2 (3,2)	19 (86,4)	3 (13,6)
Quelle: (144)				

In der Tabelle 4-58 werden die Ergebnisse zum Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg sowie 100 mg zum Ende der Studie ARC004 bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgezeigt. Zu Studienende tolerierten 50,8 % der Patienten in der Kohorte 1 sowie 63,6 % der Patienten aus der Kohorte 3A 2000 mg Erdnussprotein zum Ende der Studie ARC004. 84,1 % der Patienten aus der Kohorte 1 und 81,8 % der Patienten aus der Kohorte 3A tolerierten 1000 mg. 90,5 % der Patienten aus Kohorte 1 tolerierten 600 mg während es in der Kohorte 3A 81,8 % der Patienten waren. 300 mg wurden von 96,8 % der Patienten aus der Kohorte 1 toleriert und 86,4 % aus Kohorte 3A. Um die 96,8 % der Patienten aus der Kohorte 1 sowie 86,4 % der Patienten aus der Kohorte 3A tolerierten 300 mg Erdnussprotein.

Tabelle 4-638: Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg und 100 mg Erdnussprotein bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren von der Studie ARC004

Tolerieren von X mg in der Exit-*DBPCFC*	Kohorte 1: N = 49 von 112		Kohorte 3a: N = 9 von 31	
	Ja	Nein	Ja	Nein
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
2000 mg (kumulativ: 4043 mg)	18 (36,7)	31 (63,3)	7 (77,8)	2 (22,2)
1000 mg (kumulativ: 2043 mg)	30 (61,2)	19 (38,8)	7 (77,8)	2 (22,2)
600 mg (kumulativ: 1043 mg)	35 (71,4)	14 (28,6)	7 (77,8)	2 (22,2)
300 mg (kumulativ: 443 mg)	40 (81,6)	9 (18,4)	7 (77,8)	2 (22,2)
100 mg (kumulativ: 143 mg)	40 (81,6)	9 (18,4)	7 (77,8)	2 (22,2)
Quelle: (144)				

In der Tabelle 4-638 werden die Ergebnisse zum Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg sowie 100 mg zum Ende der Studie ARC004 bei Patienten der Altersgruppe 4 - 11 Jahre aufgezeigt. Zu Studienende tolerierten 36,7 % der Patienten in der Kohorte 1 zum Studienende 2000 mg Erdnussprotein. 61,2 % der Patienten aus dieser Kohorte 1 tolerierten 1000 mg, 71,4 % der Patienten tolerierten 600 mg, 81,6 % tolerierten 300 mg und ebenfalls 81,6 % der Patienten aus der Kohorte 1 tolerierten 100 mg des Erdnussproteins. In der Kohorte 3A betrug der Anteil der Patienten jeweils 77,8 %.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-639: Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg und 100 mg Erdnussprotein bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC004

Tolerieren von X mg in der Exit-*DBPCFC*	Kohorte 1: N = 52 von 112		Kohorte 3a: N = 14 von 31	
	Ja	Nein	Ja	Nein
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
2000 mg (kumulativ: 4043 mg)	22 (42,3)	30 (57,7)	10 (71,4)	4 (28,6)
1000 mg (kumulativ: 2043 mg)	38 (73,1)	14 (26,9)	12 (85,7)	2 (14,3)
600 mg (kumulativ: 1043 mg)	44 (84,6)	8 (15,4)	12 (85,7)	2 (14,3)
300 mg (kumulativ: 443 mg)	48 (92,3)	4 (7,7)	12 (85,7)	2 (14,3)
100 mg (kumulativ: 143 mg)	48 (92,3)	4 (7,7)	12 (85,7)	2 (14,3)
Quelle: (144)				

In der Tabelle 4-639 werden die Ergebnisse zum Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg sowie 100 mg zum Ende der Studie ARC004 bei den weiblichen Patienten aufgezeigt. Zu Studienende von ARC004 tolerierten 42,3 % der Patienten in der Kohorte 1 sowie 71,4 %

der Patienten aus der Kohorte 3A 2000 mg Erdnussprotein. 73,1 % der Patienten aus der Kohorte 1 tolerierten 1000 mg Erdnussprotein, 84,6 % tolerierten 600 mg und jeweils 92,3 % tolerierten 300 mg und 100 mg Erdnussprotein. Bei den Patienten aus der Kohorte 3A waren es jeweils 85,7 % der Patienten für die 1000 mg, 600 mg, 300 mg und 100 mg.

Tabelle 4-640: Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg und 100 mg Erdnussprotein bei den männlichen Patienten in der Studie ARC004

Tolerieren von X mg in der Exit-*DBPCFC*	Kohorte 1: N = 60 von 112		Kohorte 3a: N = 17 von 31	
	Ja	Nein	Ja	Nein
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
2000 mg (kumulativ: 4043 mg)	28 (46,7)	32 (53,3)	11 (64,7)	6 (35,3)
1000 mg (kumulativ: 2043 mg)	45 (75)	15 (25)	13 (76,5)	4 (23,5)
600 mg (kumulativ: 1043 mg)	48 (80)	12 (20)	13 (76,5)	4 (23,5)
300 mg (kumulativ: 443 mg)	53 (88,3)	7 (11,7)	14 (82,4)	3 (17,6)
100 mg (kumulativ: 143 mg)	53 (88,3)	7 (11,7)	14 (82,4)	3 (17,6)
Quelle: (144)				

In der Tabelle 4-640 werden die Ergebnisse zum Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg sowie 100 mg zum Ende der Studie ARC004 bei den männlichen Patienten aufgezeigt. Zu Studienende tolerierten 46,7 % der Patienten in der Kohorte 1 sowie 35,3 % der Patienten aus der Kohorte 3A 2000 mg Erdnussprotein zum Ende der Studie ARC004. 75 % der Patienten aus der Kohorte 1 und 23,5 % der Patienten aus der Kohorte 3A tolerierten 1000 mg. Bei 600 mg waren es 80 % in der Kohorte 1 und 76,5 % in der Kohorte 3A. 300 mg und 100 mg wurden jeweils von 88,3 % der Patienten aus der Kohorte 1 toleriert und von 82,4 % aus Kohorte 3A.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-641: Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg und 100 mg Erdnussprotein bei Patienten mit Asthma in der Studie ARC004

Tolerieren von X mg in der Exit-*DBPCFC*	Kohorte 1: N = 49 von 112		Kohorte 3a: N = 14 von 31	
	Ja	Nein	Ja	Nein
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
2000 mg (kumulativ: 4043 mg)	16 (32,7)	33 (67,3)	8 (57,1)	6 (42,9)
1000 mg (kumulativ: 2043 mg)	29 (59,2)	20 (40,8)	10 (71,4)	4 (28,6)
600 mg (kumulativ: 1043 mg)	36 (73,5)	13 (26,5)	10 (71,4)	4 (28,6)
300 mg (kumulativ: 443 mg)	42 (85,7)	7 (14,3)	11 (78,6)	3 (21,4)
100 mg (kumulativ: 143 mg)	42 (85,7)	7 (14,3)	11 (78,6)	3 (21,4)
Quelle: (144)				

In der Tabelle 4-641 werden die Ergebnisse zum Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg sowie 100 mg zum Ende der Studie ARC004 bei Patienten mit Asthma aufgezeigt. Zu Studienende tolerierten 32,7 % der Patienten in der Kohorte 1 sowie 57,1 % der Patienten aus der Kohorte 3A 2000 mg Erdnussprotein zum Ende der Studie ARC004. 59,2 % der Patienten aus der Kohorte 1 und 71,4 % der Patienten aus der Kohorte 3A tolerierten 1000 mg. Bei 600 mg waren es 73,5 % in der Kohorte 1 und 71,4 % in der Kohorte 3A. 300 mg und 100 mg wurden jeweils von 85,7 % der Patienten aus der Kohorte 1 toleriert und von 78,6 % aus Kohorte 3A.

Tabelle 4-642: Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg und 100 mg Erdnussprotein bei Patienten ohne Asthma in der Studie ARC004

Tolerieren von X mg in der Exit-*DBPCFC*	Kohorte 1: N = 63 von 112		Kohorte 3a: N = 17 von 31	
	Ja	Nein	Ja	Nein
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
2000 mg (kumulativ: 4043 mg)	34 (54)	29 (46)	13 (76,5)	4 (23,5)
1000 mg (kumulativ: 2043 mg)	54 (85,7)	9 (14,3)	15 (88,2)	2 (11,8)
600 mg (kumulativ: 1043 mg)	56 (88,9)	7 (11,1)	15 (88,2)	2 (11,8)
300 mg (kumulativ: 443 mg)	59 (93,7)	4 (6,3)	15 (88,2)	2 (11,8)
100 mg (kumulativ: 143 mg)	59 (93,7)	4 (6,3)	15 (88,2)	2 (11,8)
Quelle: (144)				

In der Tabelle 4-642 werden die Ergebnisse zum Tolerieren von 2000 mg, 1000 mg, 600 mg, 300 mg sowie 100 mg zum Ende der Studie ARC004 bei Patienten ohne Asthma aufgezeigt. Zu Studienende von ARC004 tolerierten 54 % der Patienten in der Kohorte 1 sowie 76,5 % der Patienten aus der Kohorte 3A 2000 mg Erdnussprotein. 85,7 % der Patienten aus der Kohorte 1 tolerierten 1000 mg Erdnussprotein, 88,9 % tolerierten 600 mg und jeweils 93,7 % tolerierten 300 mg und 100 mg Erdnussprotein. Bei den Patienten aus der Kohorte 3A waren es jeweils 88,2 % der Patienten für die 1000 mg, 600 mg, 300 mg und 100 mg.

Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der DBPCFC in der Studie ARC004

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-643: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein bei der Altersgruppe von 4 - 11 Jahren in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC004)

Veränderung der MTD	Kohorte 1 28 Wochen			Kohorte 3A 56 Wochen		
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)
Baseline (Studie ARC003)	63	841,27 (229,048)		22	796,818 (279,683)	
Exit (Studie ARC004)	63	1431,746 (609,29)	590,476 (599,654)	22	1524,091 (679,921)	727,273 (550,482)

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-643 werden die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC004 in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* betrachtet. Die Mittelwertveränderung zur Baseline lag in der Kohorte 1 nach 28 Wochen bei 590,476 (SD = 599,654) und in der Kohorte 3A nach 56 Wochen bei 727,273 mg Erdnussprotein (SD = 550,482).

Tabelle 4-644: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein bei der Altersgruppe von 12 - 17 Jahren in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC004)

Veränderung der MTD	Kohorte 1 28 Wochen			Kohorte 3A 56 Wochen		
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)
Baseline (Studie ARC003)	46	756,522 (308,15)		9	866,667 (200)	
Exit (Studie ARC004)	46	1190,435 (708,733)	433,913 (626,008)	9	1777,778 (440,959)	911,111 (548,736)

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-644 werden die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC004 in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* betrachtet. Die Mittelwertveränderung zur Baseline lag in der Kohorte 1 nach 28 Wochen bei 433,913 mg (SD = 626,008) und in der Kohorte 3A nach 56 Wochen bei 911,111 mg Erdnussprotein (SD = 548,736).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-645: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein bei den weiblichen Patienten in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC004)

Veränderung der MTD	Kohorte 1 28 Wochen			Kohorte 3A 56 Wochen		
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)
Baseline (Studie ARC003)	52	880,769 (205,835)		14	857,143 (198,898)	
Exit (Studie ARC004)	52	1296,731 (648,412)	415,962 (597,801)	14	1685,714 (524,562)	828,571 (570,329)

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-645 werden die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC004 in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* betrachtet. Die Mittelwertveränderung zur Baseline lag in der Kohorte 1 nach 28 Wochen bei 415,962 mg (SD = 597,801) und in der Kohorte 3A nach 56 Wochen bei 825,571 mg Erdnussprotein (SD = 570,329).

Tabelle 4-646: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein bei den männlichen Patienten in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC004)

Veränderung der MTD	Kohorte 1 28 Wochen			Kohorte 3A 56 Wochen		
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)
Baseline (Studie ARC003)	57	736,842 (298,587)		17	784,118 (299,855)	
Exit (Studie ARC004)	57	1360,175 (676,341)	623,333 (615,076)	17	1525,294 (702,675)	741,176 (542,055)

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-646 werden die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC004 in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* betrachtet. Die Mittelwertveränderung zur Baseline lag in der Kohorte 1 nach 28 Wochen bei

623,333 mg (SD = 615,076) und in der Kohorte 3A nach 56 Wochen bei 741,176 mg Erdnussprotein (SD = 542,055).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-647: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein bei den Patienten mit Asthma in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC004)

Veränderung der MTD	Kohorte 1 28 Wochen			Kohorte 3A 56 Wochen		
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)
Baseline (Studie ARC003)	47	774,468 (293,011)		14	680,174 (294,003)	
Exit (Studie ARC004)	47	1124,043 (684,895)	349,574 (615,372)	14	1395 (762,917)	714,286 (611,25)

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-647 werden die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC004 in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* betrachtet. Die Mittelwertveränderung zur Baseline lag in der Kohorte 1 nach 28 Wochen bei 349,574 mg (SD = 615,372) und in der Kohorte 3A nach 56 Wochen bei 714,286 mg Erdnussprotein (SD = 611,25).

Tabelle 4-648: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein bei den Patienten ohne Asthma in der Exit-*DBPCFC* (Studie ARC004)

Veränderung der MTD	Kohorte 1 28 Wochen			Kohorte 3A 56 Wochen		
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)
Baseline (Studie ARC003)	62	829,032 (245,876)		17	929,412 (157,181)	
Exit (Studie ARC004)	62	1485,968 (601,756)	656,935 (581,63)	17	1764,706 (437,237)	835,294 (501,175)

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-648 werden die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC004 in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* betrachtet. Die Mittelwertveränderung zur Baseline lag in der Kohorte 1 nach 28 Wochen bei 656,935 mg (SD = 581,63) und in der Kohorte 3A nach 56 Wochen bei 835,294 mg Erdnussprotein (SD = 501,175).

Desensibilisierung gegen Erdnuss in der Studie ARC010

Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (2043 mg kumulativ) in der Studie ARC010

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-649: Baselinecharakteristika - Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Subgruppe	4 - 11 Jahre		12 - 17 Jahre	
MTD	AR101 n (%)	Placebo n (%)	AR101 n (%)	Placebo n (%)
0,3	9 (9,3)	2 (6,7)	7 (20)	1 (7,7)
1	10 (10,3)	6 (20)	3 (8,6)	0 (0)
3	7 (7,2)	4 (13,3)	8 (22,9)	2 (15,4)
10	24 (24,7)	7 (23,3)	5 (14,3)	4 (30,8)
30	24 (24,7)	7 (23,3)	4 (11,4)	4 (30,8)
100	22 (22,7)	4 (13,3)	8 (22,9)	2 (15,4)
300	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alle	97 (100)	30 (100)	35 (100)	13 (100)

MTD: maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-649 zeigt die Ergebnisse der Altersgruppen von 4 - 11 Jahren sowie von 12 - 17 Jahren in der Screening-*DBPCFC* in Bezug auf die Menge Erdnussprotein, die ein Patient in der Studie ARC010 tolerierte. Insgesamt waren 107/175 Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, 48/175 Patienten waren zwischen 12 - 17 Jahren. Von den 97/132 Patienten der AR101-Gruppe, welche zwischen 4 - 11 Jahren waren, tolerierte in der Screening-*DBPCFC* ein Patient 300 mg, 22,7 % der Patienten tolerierten 100 mg; 24,7 % der Patienten 30 mg, 24,7 % der Patienten 10 mg, 7,2 % der Patienten 3 mg, 10,3 % der Patienten 1 mg und 9,3 % der Patienten 0,3 mg des Erdnussproteins. Von den 30/43 Patienten in der Placebo-Gruppe, welche zwischen 4 - 11 Jahren waren, tolerierten in der Screening-*DBPCFC* 13,3% der Patienten 100 mg, 23,3 % der Patienten vertrugen 30 mg, 23,3 % der Patienten 10 mg, 13,3 % der Patienten 3 mg, 20 % 1 mg und 6,7 % der Patienten 0,3 mg des Erdnussproteins. Bei den 12- bis 17-Jährigen lag eine dazu vergleichbare Verteilung der maximal tolerierten Dosis zu Studienbeginn vor.

Tabelle 4-650: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren		97	30			
	Ja	61 (62,89)	1 (3,33)	0,5955 (0,3909-0,8002)	49,1389 (6,4177-376,2431)	18,866 (2,73-130,3778)
	Nein	36 (37,11)	29 (96,67)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-650 werden die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC010 im Alter von 4 - 11 Jahren zum Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 62,89 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im AR101-Arm 1000 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 3,33 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren 1000 mg Erdnussprotein, 96,67 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit eine bedeutsame Menge an Erdnussprotein im Alltag zu tolerieren, wurde in Bezug auf das Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein bei den 4 - 11-Jährigen im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 18,866-fache erhöht (95 %- KI = [2,73; 130,3778]).

Tabelle 4-651: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* in der Altersgruppe 12 - 17 Jahre		35	13			
	Ja	16 (45,71)	0 (0)	0,4571 (0,157-0,7572)	-	12,833 (0,825-199,737)
	Nein	19 (54,29)	13 (100)			
	p*	0,0028		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)

***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-651 zeigt die Ergebnisse der Patienten im Alter von 12 - 17 Jahren zum Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC010. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. 45,71 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren im AR101-Arm tolerierten in der Exit-*DBPCFC* 1000 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierte kein Patient zwischen 12 - 17 Jahren diese Dosis Erdnussprotein. 100 % der Patienten zeigten vor oder bei Erreichen der 1000 mg Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko in Bezug auf das Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein bei den 12 - 17-Jährigen war hierbei nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-652: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 1000 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	60,371	8,035-453,577	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,483	0,223-1,048	0,0657
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-652 werden die Ergebnisse des Interaktionstests bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren, in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 1000 mg Erdnussprotein, dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungsunterschied nachgewiesen werden (p = 0,0657).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-653: Baselinecharakteristika - Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* zwischen den weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Subgruppe	Männlich		Weiblich	
MTD	AR101 n (%)	Placebo n (%)	AR101 n (%)	Placebo n (%)
0,3	7 (10,3)	2 (7,4)	9 (14,1)	1 (6,3)
1	8 (11,8)	6 (22,2)	5 (7,8)	0 (0)
3	10 (14,7)	3 (11,1)	5 (7,8)	3 (18,8)
10	13 (19,1)	7 (25,9)	16 (25)	4 (25)
30	14 (20,6)	4 (14,8)	14 (21,9)	7 (43,8)
100	16 (23,5)	5 (18,5)	14 (21,9)	1 (6,3)
300	0 (0)	0 (0)	1 (1,6)	0 (0)
Alle	68 (100)	27 (100)	64 (100)	16 (100)

MTD: maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-653 zeigt die Ergebnisse aus der Studie ARC010 in Bezug auf die Dosis des Erdnussproteins, die ein Patient in der Screening-*DBPCFC* tolerierte, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten. Insgesamt waren 95/175 Patienten männlich und 80/175 Patienten weiblich. Von den 68/132 männlichen Patienten der AR101-Gruppe tolerierten in der Screening-*DBPCFC* 23,5 % der Patienten 100 mg, 20,6 % der Patienten 30 mg, 19,1 % der Patienten 10 mg, 14,7 % der Patienten 3 mg, 11,8 % der Patienten 1 mg und 10,3 % der Patienten 0,3 mg des Erdnussproteins. Von den 27/43 männlichen Patienten aus der Placebo-Gruppe tolerierten in der Screening-*DBPCFC* 18,5 % der Patienten 100 mg, 14,8 % der Patienten tolerierten 30 mg, 25,9 % der Patienten 10 mg, 11,1 % der Patienten 3 mg, 22,2 % 1 mg und 7,4 % der Patienten 0,3 mg des Erdnussproteins. Die Verteilung der maximal tolerierten Dosis zu Studienbeginn war für die weibliche Geschlechtsgruppe grundsätzlich vergleichbar, allerdings lag die MTD in der Placebo-Gruppe bei einem höheren Anteil Probanden bei 30 mg Erdnussprotein.

Tabelle 4-654: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten		64	16			
	Ja	33 (51,56)	0 (0)	0,5156 (0,2459-0,7853)	-	0,4844 (0,3762-0,6237)
	Nein	31 (48,44)	16 (100)			
	p*	0,0002		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-654 werden die Ergebnisse der weiblichen Patienten zum Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC010 dargestellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 51,56 % der weiblichen Patienten im AR101-Arm 1000 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierte kein weiblicher Patient 1000 mg Erdnussprotein, d.h. alle weiblichen Patienten aus dieser Gruppe zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko in Bezug auf das Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein sank bei den weiblichen Patienten im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um 51,56 % (95 %- KI = [0,3762; 0,6237]).

Tabelle 4-655: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten		68	27			
	Ja	44 (64,71)	1 (3,7)	0,61 (0,3874-0,8326)	47,6667 (6,0857-373,3537)	17,4706 (2,5325-120,5228)
	Nein	24 (35,29)	26 (96,3)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-655 zeigt die Ergebnisse der männlichen Patienten aus der Studie ARC010 zum Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC*. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 64,71 % der männlichen Patienten im AR101-Arm 1000 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 3,7 % der männlichen Patienten 1000 mg Erdnussproteins, 96,3 % der männlichen Patienten aus dieser Gruppe zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

In Bezug auf das Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein wurde das relative Risiko, also die Wahrscheinlichkeit 1000 mg Erdnussprotein im Alltag zu tolerieren, bei den männlichen Patienten im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 17,4706-fache erhöht (95 %- KI = [2,5325; 120,5228]).

Tabelle 4-656: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 1000 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	65,386	8,654-494,028	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,562	0,282-1,122	0,1025

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-656 wird der Interaktionstest zwischen den weiblichen und männlichen Patienten, in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 1000 mg Erdnussprotein, dargestellt. Zwischen diesen beiden Behandlungsgruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p = 0,1025).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-657: Baselinecharakteristika - Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Screening-*DBPCFC* zwischen den Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Subgruppe	Mit Asthma		Ohne Asthma	
MTD	AR101 n (%)	Placebo n (%)	AR101 n (%)	Placebo n (%)
0,3	7 (12,5)	1 (7,1)	9 (11,8)	2 (6,9)
1	6 (10,7)	4 (28,6)	7 (9,2)	2 (6,9)
3	4 (7,1)	1 (7,1)	11 (14,5)	5 (17,2)
10	13 (23,2)	3 (21,4)	16 (21,1)	8 (27,6)
30	12 (21,4)	2 (14,3)	16 (21,1)	9 (31)
100	14 (25)	3 (21,4)	16 (21,1)	3 (10,3)
300	0 (0)	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)
Alle	56 (100)	14 (100)	76 (100)	29 (100)

MTD: maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-657 zeigt die Ergebnisse aus der Studie ARC010 in Bezug auf die Dosis Erdnussprotein, die ein Patient in der Screening-*DBPCFC* tolerierte, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma. Insgesamt hatten 70/175 Patienten Asthma und 105/175 Patienten hatten kein Asthma. Von 56/132 Patienten aus der AR101-Gruppe, welche Asthma hatten, tolerierten in der Screening-*DBPCFC* 25 % der Patienten 100 mg, 21,4 % der Patienten 30 mg, 23,2 % der Patienten 10 mg, 7,1 % der Patienten 3 mg, 10,7 % der Patienten 1 mg und 12,5 % der Patienten 0,3 mg Erdnussprotein. Von den 14/43 Patienten in der Placebo-Gruppe, welche Asthma hatten, tolerierten in der Screening-*DBPCFC* 21,4 % der Patienten 100 mg, 14,3 % der Patienten tolerierten 30 mg, 21,4 % der Patienten 10 mg, 7,1 % der Patienten 3 mg, 28,6 % 1 mg und 7,1 % der Patienten 0,3 mg des Erdnussproteins. In der Gruppe ohne Asthma lag eine dazu vergleichbare Verteilung der maximal tolerierten Dosis zu Studienbeginn in beiden Gruppen vor, mit dem Unterschied, dass ein mit AR101 behandelter Patient eine Dosis von 300 mg tolerierte.

Tabelle 4-658: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma		56	14			
	Ja	33 (58,93)	0 (0)	0,5893 (0,2969-0,8816)	-	17,632 (1,145-271,434)
	Nein	23 (41,07)	14 (100)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-658 werden die Ergebnisse der Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010 in Bezug auf das Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. Kein Proband in beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn der Studie die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 58,93 % der Patienten mit Asthma im AR101-Arm 1000 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierte kein Patient mit Asthma 1000 mg Erdnussproteins, d. h. 100 % der Patienten zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit beim Tolerieren von 1000 mg des Erdnussproteins wurde bei den Patienten mit Asthma im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 17,632-fache erhöht (95 %- KI = [1,145; 271,434]).

Tabelle 4-659: Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma		76	29			
	Ja	44 (57,89)	1 (3,45)	0,5445 (0,3328-0,7562)	38,5 (4,9763-297,8623)	16,7895 (2,4238-116,297)
	Nein	32 (42,11)	28 (96,55)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test

**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-659 stellt die Ergebnisse der Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 in Bezug auf das Tolerieren von 1000 mg in der Exit-*DBPCFC* dar. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 57,89 % der Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe 1000 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe tolerierten 3,45 % der Patienten ohne Asthma diese Dosis Erdnussprotein, 96,55 % der Patienten aus dieser Gruppe ohne Asthma zeigten vor oder bei Erreichen der 1000 mg Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit beim Tolerieren von 1000 mg des Erdnussproteins wurde bei den Patienten ohne Asthma im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 16,7895-fache erhöht (95 %- KI = [2,4238; 116,297]).

Tabelle 4-660: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 1000 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	58,766	7,844-440,263	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0,999	0,501-1,993	0,9736
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervalln Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-660 zeigt den Interaktionstest zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 1000 mg Erdnussprotein. Zwischen diesen beiden Behandlungsgruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p = 0,9736).

Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein (1043 mg kumulativ) in der Studie ARC010

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Die Ergebnisse der Baselinecharakteristika können der Tabelle 4-649 entnommen werden.

Tabelle 4-661: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren		97	30			
	Ja	69 (71,13)	4 (13,33)	0,578 (0,3756-0,7804)	16,0179 (5,1197-50,1145)	5,3351 (2,1238-13,4016)
	Nein	28 (28,87)	26 (86,67)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-661 werden die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC010 im Alter von 4 - 11 Jahren zum Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 71,13 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im AR101-Arm 600 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 13,33 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren 600 mg Erdnussprotein, 86,67 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit eine bedeutsame Menge an Erdnussprotein im Alltag zu tolerieren, wurde in Bezug auf das Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein bei den 4 - 11- Jährigen im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 5,3351-fache erhöht (95 %- KI = [2,1238; 13,4016]).

Tabelle 4-662: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* in der Altersgruppe 12 - 17 Jahre		35	13			
	Ja	21 (60)	0 (0)	0,6 (0,2842-0,9158)	-	0,4 (0,2666-0,6002)
	Nein	14 (40)	13 (100)			
	p*	0,0002		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-662 zeigt die Ergebnisse der Patienten im Alter von 12 - 17 Jahren zum Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC010. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. 60 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren im AR101-Arm tolerierten in der Exit-*DBPCFC* 600 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierte keiner der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren diese Dosis Erdnussprotein. Alle Patienten dieser Gruppe zeigten vor oder bei Erreichen der 600 mg Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko in Bezug auf das Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein wurde bei den 12 - 17-Jährigen im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um 60 % reduziert (95 %- KI = [0,2666; 0,6002]).

Tabelle 4-663: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 600 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	21,344	7,114-64,039	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,533	0,248-1,148	0,1082
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-663 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Altersgruppen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren, in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 600 mg Erdnussprotein, dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungsunterschied nachgewiesen werden (p = 0,1082).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Die Ergebnisse der Baselinecharakteristika können der Tabelle 4-653 entnommen werden.

Tabelle 4-664: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten		64	16			
	Ja	39 (60,94)	2 (12,5)	0,4844 (0,2105-0,7582)	10,92 (2,2847- 52,1943)	4,875 (1,3139- 18,0884)
	Nein	25 (39,06)	14 (87,5)			
	p*	0,0005		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-664 werden die Ergebnisse der weiblichen Patienten zum Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC010 dargestellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 600 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 54,89 % der weiblichen Patienten im AR101-Arm 300 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierte kein weiblicher Patient 600 mg

Erdnussprotein, d.h. alle weiblichen Patienten aus dieser Gruppe zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko in Bezug auf das Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein stieg bei den weiblichen Patienten im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um den Faktor 4,875 (95 %- KI = [1,3139; 18,0884]).

Tabelle 4-665: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten		68	27			
	Ja	51 (75)	2 (7,41)	0,6759 (0,4545-0,8973)	37,5 (8,0287-175,1538)	10,125 (2,6495-38,6921)
	Nein	17 (25)	25 (92,59)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-665 zeigt die Ergebnisse der männlichen Patienten aus der Studie ARC010 zum Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC*. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 75 % der männlichen Patienten im AR101-Arm 600 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 7,41 % der männlichen Patienten 600 mg Erdnussproteins, 92,59 % der männlichen Patienten aus dieser Gruppe zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

In Bezug auf das Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein wurde das relative Risiko, also die Wahrscheinlichkeit 600 mg Erdnussprotein im Alltag zu tolerieren, bei den männlichen Patienten im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 10,125-fache erhöht. (95 %- KI = [2,6495; 38,6921]).

Tabelle 4-666: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 600 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	23,002	7,581-69,794	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,594	0,294-1,2	0,1465
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall			

Quelle: (145)

In der Tabelle 4-666 wird der Interaktionstest zwischen den weiblichen und männlichen Patienten, in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 600 mg Erdnussprotein, dargestellt. Zwischen diesen beiden Behandlungsgruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p = 0,1465).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Die Ergebnisse der Baselinecharakteristika können der Tabelle 4-657 entnommen werden.

Tabelle 4-667: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma		56	14			
	Ja	38 (67,86)	1 (7,14)	0,6071 (0,3162-0,898)	27,4444 (3,3278-226,3341)	9,5 (1,4248-63,3416)
	Nein	18 (32,14)	13 (92,86)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-667 werden die Ergebnisse der Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010 in Bezug auf das Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. Kein Proband in beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn der Studie die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 67,86 % der Patienten mit Asthma im AR101-Arm 600 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 7,14 % der Patienten mit Asthma 600 mg Erdnussproteins, die anderen 92,86 % der Patienten zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Beim Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein wurde das relative Risiko, die Wahrscheinlichkeit im Alltag 600 mg Erdnussprotein im Alltag zu tolerieren, bei den Patienten mit Asthma im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen im AR101-Arm statistisch signifikant um das 9,5-fache erhöht (95 %- KI = [1,4248; 63,3416]).

Tabelle 4-668: Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma		76	29			
	Ja	52 (68,42)	3 (10,34)	0,5808 (0,3671-0,7944)	18,7778 (5,1728-68,1646)	6,614 (2,241-19,5209)
	Nein	24 (31,58)	26 (89,66)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-668 stellt die Ergebnisse der Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 in Bezug auf das Tolerieren von 600 mg in der Exit-*DBPCFC* dar. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 68,42 % der Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe 600 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe tolerierten 10,34 % der Patienten ohne Asthma diese Dosis Erdnussprotein, 89,66 % der Patienten aus dieser Gruppe ohne Asthma zeigten vor oder bei Erreichen der 600 mg Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit beim Tolerieren von 600 mg des Erdnussproteins wurde bei den Patienten ohne Asthma im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 6,614-fache erhöht. (95 %- KI = [2,241; 19,5209]).

Tabelle 4-669: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 600 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	21,032	7,034-62,885	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	1,064	0,527-2,147	0,7324

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-669 zeigt den Interaktionstest zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 600 mg Erdnussprotein. Zwischen diesen beiden Behandlungsgruppen konnten kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p = 0,7324).

Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein (443 mg kumulativ) in der Studie ARC010

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Die Ergebnisse der Baselinecharakteristika können der Tabelle 4-649 entnommen werden.

Tabelle 4-670: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren		97	30			
	Ja	74 (76,29)	5 (16,67)	0,5962 (0,3977-0,7948)	16,087 (5,5283-46,8115)	4,5773 (2,0407-10,2669)
	Nein	23 (23,71)	25 (83,33)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-670 werden die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC010 im Alter von 4 - 11 Jahren zum Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 76,29 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im AR101-Arm 300 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 16,67 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren 300 mg Erdnussprotein, 83,33 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit eine bedeutsame Menge an Erdnussprotein im Alltag zu tolerieren, wurde in Bezug auf das Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein bei den 4 - 11- Jährigen im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 4,5773-fache erhöht (95 %- KI = [2,0407; 10,2669]).

Tabelle 4-671: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* in der Altersgruppe 12 - 17 Jahre		35	13			
	Ja	23 (65,71)	2 (15,38)	0,5033 (0,1853-0,8213)	10,5417 (2,0035-55,4669)	4,2714 (1,1675-15,6279)
	Nein	12 (34,29)	11 (84,62)			
	p*	0,0019		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test

**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-671 zeigt die Ergebnisse der Patienten im Alter von 12 - 17 Jahren zum Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC010. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. 65,71 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren im AR101-Arm tolerierten in der Exit-*DBPCFC* 300 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 15,38 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren diese Dosis Erdnussprotein, die anderen 84,62 % der Patienten zeigten vor oder bei Erreichen der 300 mg Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko in Bezug auf das Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein wurde bei den 12 - 17-Jährigen im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 4,2714-fache erhöht (95 %- KI = [1,1675; 15,6279]).

Tabelle 4-672: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 300 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	14,338	5,824-35,298	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,641	0,297-1,386	0,2582
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-672 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Altersgruppen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren, in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 300 mg Erdnussprotein, dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungsunterschied nachgewiesen werden (p = 0,2582).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Die Ergebnisse der Baselinecharakteristika können der Tabelle 4-653 entnommen werden.

Tabelle 4-673: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten		64	16			
	Ja	41 (64,06)	3 (18,75)	0,4531 (0,1806-0,7257)	7,7246 (1,9921-29,954)	3,4167 (1,212-9,6315)
	Nein	23 (35,94)	13 (81,25)			

	p*	0,0011	<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-673 werden die Ergebnisse der weiblichen Patienten zum Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC010 dargestellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 64,06 % der weiblichen Patienten im AR101-Arm 300 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 18,75 % der Patienten 300 mg Erdnussprotein, die verbleibenden 81,25 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko in Bezug auf das Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein wurde bei den weiblichen Patienten im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 3,4167-fache erhöht (95 %- KI = [1,212-9,6315]).

Tabelle 4-674: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten		68	27			
	Ja	56 (82,35)	4 (14,81)	0,6754 (0,4603-0,8904)	26,8333 (7,833-91,9226)	5,5588 (2,235-13,8258)
	Nein	12 (17,65)	23 (85,19)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-674 zeigt die Ergebnisse der männlichen Patienten aus der Studie ARC010 zum Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC*. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 82,35 % der männlichen Patienten im AR101-Arm 300 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 14,81 % der männlichen Patienten 300 mg Erdnussproteins, 85,19 % der männlichen Patienten aus dieser Gruppe zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

In Bezug auf das Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein wurde das relative Risiko, also die Wahrscheinlichkeit 300 mg Erdnussprotein im Alltag zu tolerieren, bei den männlichen Patienten im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 5,5588-fache erhöht. (95 %- KI = [2,235-13,8258]).

Tabelle 4-675: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 300 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	16,697	6,569-42,443	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,476	0,23-0,986	0,0457
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-675 wird der Interaktionstest zwischen den weiblichen und männlichen Patienten, in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 300 mg Erdnussprotein, dargestellt. Der Unterschiedliche Effekt zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p = 0,0457).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Die Ergebnisse der Baselinecharakteristika können der Tabelle 4-657 entnommen werden.

Tabelle 4-676: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma		56	14			
	Ja	42 (75)	3 (21,43)	0,5357 (0,2551-0,8163)	11 (2,6785-45,1748)	3,5 (1,2692-9,6518)
	Nein	14 (25)	11 (78,57)			
	p*	0,0002		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-676 werden die Ergebnisse der Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010 in Bezug auf das Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. Kein Proband in beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn der Studie die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 75 % der Patienten mit Asthma im AR101-Arm 300 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 21,43 % der Patienten mit Asthma 300 mg

Erdnussproteins, die anderen 78,57 % der Patienten zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Beim Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein wurde das relative Risiko, die Wahrscheinlichkeit im Alltag 300 mg Erdnussprotein im Alltag zu tolerieren, bei den Patienten mit Asthma im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen im AR101-Arm statistisch signifikant um das 3,5-fache erhöht (95 %- KI = [1,2692-9,6518]).

Tabelle 4-677: Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma		76	29			
	Ja	55 (72,37)	4 (13,79)	0,5858 (0,3735-0,798)	16,369 (5,085-52,6935)	5,2467 (2,09-13,1712)
	Nein	21 (27,63)	25 (86,21)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-677 stellt die Ergebnisse der Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 in Bezug auf das Tolerieren von 300 mg in der Exit-*DBPCFC* dar. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 72,37 % der Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe 300 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe tolerierten 13,79 % der Patienten ohne Asthma diese Dosis Erdnussprotein, 86,21 % der Patienten aus dieser Gruppe ohne Asthma zeigten vor oder bei Erreichen der 300 mg Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit beim Tolerieren von 300 mg des Erdnussproteins wurde bei den Patienten ohne Asthma im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 5,2467-fache erhöht. (95 %- KI = [2,09; 13,1712]).

Tabelle 4-678: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 300 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	14,042	5,719-34,48	<0,0001

Asthma Nein vs. Ja	0,812	0,397-1,661	0,4747
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-678 zeigt den Interaktionstest zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 300 mg Erdnussprotein. Zwischen diesen beiden Behandlungsgruppen konnten ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p = 0,4747).

Tolerieren der im Screening nicht tolerierten 100 mg Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC in der Studie ARC010

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Die Ergebnisse der Baselinecharakteristika können der Tabelle 4-649 entnommen werden.

Tabelle 4-679: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren		97	30			
	Ja	79 (81,44)	9 (30)	0,5144 (0,3256-0,7033)	10,2407 (4,0256- 26,0515)	2,7148 (1,5588- 4,728)
	Nein	18 (18,56)	21 (70)			
	p*	<0,0001		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-679 werden die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC010 im Alter von 4 - 11 Jahren zum Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 81,44 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im AR101-Arm 100 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 30 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren 100 mg Erdnussprotein, 70 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit eine bedeutsame Menge an Erdnussprotein im Alltag zu tolerieren, wurde in Bezug auf das Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein bei den 4 - 11- Jährigen im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 2,7148-fache erhöht (95 %- KI = [1,5588; 4,728]).

Tabelle 4-680: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* in der Altersgruppe 12 - 17 Jahre		35	13			
	Ja	24 (68,57)	4 (30,77)	0,378 (0,0642-0,6919)	4,9091 (1,2386-19,4572)	2,2286 (0,9566-5,1916)
	Nein	11 (31,43)	9 (69,23)			
	p*	0,0182		0,0003		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-680 zeigt die Ergebnisse der Patienten im Alter von 12 - 17 Jahren zum Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC010. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. 68,57 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren im AR101-Arm tolerierten in der Exit-*DBPCFC* 100 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 30,77 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren diese Dosis Erdnussprotein, die anderen 69,23 % der Patienten zeigten vor oder bei Erreichen der 100 mg Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko in Bezug auf das Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein wurde bei den 12 - 17-Jährigen im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 2,2286-fache erhöht (95 %- KI = [0,9566; 5,1916]).

Tabelle 4-681: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 100 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	8,244	3,796-17,903	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,607	0,283-1,302	0,1995

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-681 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Altersgruppen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren, in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 100 mg Erdnussprotein, dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungsunterschied nachgewiesen werden (p = 0,1995).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Die Ergebnisse der Baselinecharakteristika können der Tabelle 4-653 entnommen werden.

Tabelle 4-682: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten		64	16			
	Ja	44 (68,75)	5 (31,25)	0,375 (0,1081-0,6419)	4,84 (1,4844-15,7812)	2,2 (1,0441-4,6356)
	Nein	20 (31,25)	11 (68,75)			
	p*	0,0059		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-682 werden die Ergebnisse der weiblichen Patienten zum Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC010 dargestellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 68,75 % der weiblichen Patienten im AR101-Arm 100 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 31,25 % der weiblicher Patienten 100 mg Erdnussprotein, d.h. die restlichen 68,75 % der weiblichen Patienten aus dieser Gruppe zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko in Bezug auf das Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein wurde bei den weiblichen Patienten im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 2,2-fache erhöht (95 %- KI = [1,0441; 4,6356]).

Tabelle 4-683: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten		68	27			
	Ja	59 (86,76)	8 (29,63)	0,5714 (0,3681-0,7746)	15,5694 (5,268-46,0148)	2,9283 (1,6254-5,2756)
	Nein	9 (13,24)	19 (70,37)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen

Quelle: (145)

Die Tabelle 4-683 zeigt die Ergebnisse der männlichen Patienten aus der Studie ARC010 zum Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC*. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 86,76 % der männlichen Patienten im AR101-Arm 100 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 29,63 % der männlichen Patienten 100 mg Erdnussproteins, 70,37 % der männlichen Patienten aus dieser Gruppe zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

In Bezug auf das Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein wurde das relative Risiko, also die Wahrscheinlichkeit 100 mg Erdnussprotein im Alltag zu tolerieren, bei den männlichen Patienten im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 2,9283-fache erhöht. (95 %- KI = [1,6254; 5,2756]).

Tabelle 4-684: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 100 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	9,573	4,261-21,507	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,466	0,224-0,968	0,0405
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-684 wird der Interaktionstest zwischen den weiblichen und männlichen Patienten, in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 100 mg Erdnussprotein, dargestellt. Zwischen diesen beiden Behandlungsgruppen konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p = 0,0405).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Die Ergebnisse der Baselinecharakteristika können der Tabelle 4-657 entnommen werden.

Tabelle 4-685: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma		56	14			
	Ja	43 (76,79)	4 (28,57)	0,4821 (0,2071-0,7572)	8,2692 (2,22-30,8022)	2,6875 (1,1595-6,2294)
	Nein	13 (23,21)	10 (71,43)			

	p*	0,0012	<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-685 werden die Ergebnisse der Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010 in Bezug auf das Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. Kein Proband in beiden Studienarmen tolerierte zu Beginn der Studie die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 76,79 % der Patienten mit Asthma im AR101-Arm 100 mg Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe tolerierten 28,57 % der Patienten mit Asthma 100 mg Erdnussproteins, die anderen 71,43 % der Patienten zeigten vor oder bei Erreichen dieser Dosis dosislimitierende Symptome.

Beim Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein wurde das relative Risiko, die Wahrscheinlichkeit im Alltag 100 mg Erdnussprotein im Alltag zu tolerieren, bei den Patienten mit Asthma im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen im AR101-Arm statistisch signifikant um das 2,6875-fache erhöht. (95 %- KI = [1,1595; 6,2294]).

Tabelle 4-686: Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma		76	29			
	Ja	60 (78,95)	9 (31,03)	0,4791 (0,2761-0,6822)	8,3333 (3,1884-21,7802)	2,5439 (1,4606-4,4305)
	Nein	16 (21,05)	20 (68,97)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-686 stellt die Ergebnisse der Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 in Bezug auf das Tolerieren von 100 mg in der Exit-*DBPCFC* dar. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 300 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* tolerierten 78,95 % der Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe 100 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe tolerierten 31,03 % der Patienten ohne Asthma diese Dosis Erdnussprotein, 68,97 % der Patienten aus dieser Gruppe ohne Asthma zeigten vor oder bei Erreichen der 100 mg Dosis dosislimitierende Symptome.

Das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit beim Tolerieren von 100 mg des Erdnussproteins wurde bei den Patienten ohne Asthma im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 2,5439-fache erhöht (95 %- KI = [1,4606; 4,4305]).

Tabelle 4-687: Interaktionstest zum Tolerieren von mindestens 100 mg zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	8,311	3,826-18,054	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	1,131	0,554-2,311	0,7697

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-687 zeigt den Interaktionstest zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf das Tolerieren von mindestens 100 mg Erdnussprotein. Zwischen diesen beiden Behandlungsgruppen konnten kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p = 0,7697).

Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der DBPCFC in der Studie ARC010

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-688: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC010)

Veränderung der MTD	AR101			Placebo			AR101 vs. Placebo	
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	97	36,018 (46,574)	-	30	23,287 (32,576)	-		
Exit	97	700,92 (417,448)	664,902 (403,219)	30	129,387 (243,87)	106,1 (246,883)	<0,0001	1,511 (1,061-1,96)

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-688 zeigt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC010 im Alter zwischen 4 - 11 Jahren in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. Die Mittelwertveränderung zur Baseline lag in der AR101-Gruppe bei 664,902 (SD = 403,219) in der Exit-*DBPCFC*, in der Placebo-Gruppe lag diese bei 106,1 (SD = 246,883). Es lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor (p <0,0001), Hedges' g zeigte einen großen Effekt mit 1,511 an (95 %- KI = [1,061; 1,96]).

Tabelle 4-689: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Veränderung der MTD	AR101			Placebo			AR101 vs. Placebo	
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	35	28,546 (40,459)	-	13	28,177 (33,785)	-		
Exit	35	578,989 (430,76)	550,443 (439,851)	13	67,692 (108,689)	39,515 (92,775)	0,0002	1,369 (0,676-2,063)

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-689 zeigt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC010 im Alter zwischen 12 - 17 Jahren in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der AR101-Gruppe lag die Mittelwertveränderung

zur Baseline bei 550,443 (SD = 439,851), in der Placebo-Gruppe lag diese bei 39,515 (SD = 92,775). Ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor (p < 0,0002). Der Hedges' g betrug 1,369 (95 %- KI = [0,676; 2,063]).

Tabelle 4-690: Bewertung des Effekts der Behandlung auf die Veränderung der maximal tolerierten Dosis nach bereinigten Altersgruppen

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	69,38	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	2,57	0,1106
Quelle: (145)		

In der Tabelle 4-690 sind die Behandlungseffekte der Veränderung auf die maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren aufgezeigt. Zwischen diesen Altersgruppen liegen keine signifikanten Behandlungseffekte vor (p = 0,1106).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-691: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC010)

Veränderung der MTD	AR101			Placebo			AR101 vs. Placebo	
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	64	35,98 (50,615)	-	16	22,456 (24,026)	-		
Exit	64	593,372 (451,986)	557,392 (440,572)	16	113,75 (204,174)	91,294 (200,074)	<0,0001	1,164 (0,587-1,741)
MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-691 sind die Ergebnisse der weiblichen Patienten aus der Studie ARC010 in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufgezeigt. Die Mittelwertveränderung zur Baseline lag in der AR101-Gruppe bei 557,392 (SD = 440,572), in der Placebo-Gruppe lag diese bei 91,294 (SD = 200,074). Es lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor (p <0,0001). Der Hedges' g lag bei 1,164 (95 %- KI = [0,587-1,741]).

Tabelle 4-692: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC010)

Veränderung der MTD	AR101			Placebo			AR101 vs. Placebo	
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	68	32,207 (39,296)	-	27	26,133 (37,155)	-		
Exit	68	739,382 (383,372)	707,175 (377,638)	27	108,948 (221,485)	82,815 (224,459)	<0,0001	1,846 (1,329-2,364)

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-692 enthält die Ergebnisse der männlichen Patienten aus der Studie ARC010 in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der AR101-Gruppe lag die Mittelwertveränderung zur Baseline bei 707,175 (SD = 377,638), in der Placebo-Gruppe lag diese bei 82,815 (SD = 224,459). Ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor (p <0,0001), Hedges' g zeigte einen großen Effekt mit 1,846 an (95 %- KI = [1,329-2,364]).

Tabelle 4-693: Bewertung des Effekts der Behandlung auf die Veränderung der maximal tolerierten Dosis nach Geschlechtergruppen

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	70,45	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	3,95	0,0484
Quelle: (145)		

In der Tabelle 4-693 sind die Behandlungseffekte der Veränderung auf die maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein nach Geschlechtergruppen dargestellt. Innerhalb dieser Subgruppe lagen signifikante Behandlungseffekte vor (p = 0,0484).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-694: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei Patienten mit Asthma (Studie ARC010)

Veränderung der MTD	AR101			Placebo			AR101 vs. Placebo	
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	56	34,109 (39,77)	-	14	28,379 (40,037)	-		
Exit	56	669,98 (427,381)	635,871 (415,893)	14	102,879 (176,625)	74,5 (170,391)	<0,0001	1,493 (0,858-2,129)

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-694 sind die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC010 mit Asthma in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* enthalten. In der AR101-Gruppe lag die Mittelwertveränderung zur Baseline bei 635,871 (SD = 415,893), in der Placebo-Gruppe lag der Wert bei 74,5 (SD = 170,391). Es lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor (p <0,0001). Der Hedges' g deutet mit 1,493 auf einen Effekt hin (95 %- KI = [0,858-2,129]).

Tabelle 4-695: Veränderung der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei Patienten ohne Asthma (Studie ARC010)

Veränderung der MTD	AR101			Placebo			AR101 vs. Placebo	
	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	76	33,983 (48,763)	-	29	23,021 (29,019)	-		
Exit	76	667,564 (422,284)	633,582 (416,489)	29	114,528 (231,003)	91,507 (233,829)	<0,0001	1,457 (0,986-1,928)

MTD: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in mg, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-695 zeigt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC010 ohne Asthma in Bezug auf die Veränderungen der maximal tolerierten Dosis an Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. Die Mittelwertveränderung zur Baseline lag in der AR101-Gruppe bei 633,582 (SD = 416,489), in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 91,507 (SD = 233,829). Ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor (p <0,0001), Hedges' g zeigte einen großen Effekt mit 1,457 an (95 %- KI = [0,986; 1,928]).

Tabelle 4-696: Bewertung des Effekts der Behandlung auf die Veränderung der maximal tolerierten Dosis nach bereinigten Gruppen mit und ohne Asthma

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	68,32	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0	0,9717
Quelle: (145)		

In der Tabelle 4-696 sind die Behandlungseffekte der Veränderung auf die maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein nach Gruppen mit und ohne Asthma aufgezeigt. Zwischen diesen Subgruppen liegt kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,9717).

4.3.1.3.2.2 Reduktion der Symptomschwere - RCT

Reduktion der Symptomschwere in der Studie ARC003

Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC, insgesamt und nach Systemorganklasse in der Studie ARC003

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-697: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	95 (39,92)	2 (2,25)
Mild (1)	79 (33,19)	23 (25,84)
Moderat (2)	55 (23,11)	55 (61,80)
Schwer (3)	9 (3,78)	9 (10,11)
Summe	238 (100)	89 (100)
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-82 zeigt die Ergebnisse der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 in Bezug auf die Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (dosisunabhängig).

Kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 39,92 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren nach etwa einjähriger Behandlung mit AR101 keine Symptome mehr, 33,19 % der Patienten maximal milde Symptome, 23,11 % der Patienten maximal moderate Symptome und 3,78 %

der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten in der Exit-*DBPCFC* 2,25 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren keine Symptome, 25,84 % der Patienten maximal milde Symptome, 61,80 % der Patienten maximal moderate Symptome und 10,11 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren maximal schwere Symptome.

Tabelle 4-698: Anteil der Patienten in der Altersgruppe 4 - 11 Jahre, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		238	89			
	Ja	143 (60,08)	87 (97,75)	-0,3767 (-0,4879- -0,2655)	0,0346 (0,0083- 0,144)	0,6147 (0,5516- 0,6849)
	Nein	95 (39,92)	2 (2,25)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-698 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* zeigten. Kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie 100 mg des Erdnussproteins. Es zeigten sich bei 60,08 % der Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren milde Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad in der Exit-*DBPCFC*, die anderen 39,92 % der Patienten zeigten diese nicht. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren mit milden Symptomen oder einem höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei 97,75 %. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 38,53 % (95 %- KI = [0,5516; 0,6849]).

Tabelle 4-699: Anteil der Patienten in der Altersgruppe 4 - 11 Jahre, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		238	89			
	Ja	64 (26,89)	64 (71,91)	-0,4502 (-0,569- -0,3313)	0,1437 (0,0834- 0,2475)	0,3739 (0,2923- 0,4785)
	Nein	174 (73,11)	25 (28,09)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-699 stellt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 dar, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufweist. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigte sich, dass bei 73,11 % der Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren keine moderaten Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) auftraten. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten in dieser Altersgruppe, welche moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) zeigten, bei 71,91 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde das relative Risiko bei dem Anteil der Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um 62,61 % reduziert (95 %- KI = [0,2923; 0,4785]).

Tabelle 4-700: Anteil der Patienten in der Altersgruppe 4 - 11 Jahre, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		238	89			
	Ja	9 (3,78)	9 (10,11)	-0,0633 (-0,1188- -0,0078)	0,3493 (0,134- 0,9109)	0,3739 (0,1534- 0,9118)
	Nein	229 (96,22)	80 (89,89)			

	p*	0,0255	0,7786		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-700 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 mit schwerem, maximalem Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder niedriger) in der Exit-*DBPCFC* gezeigt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 3,78 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 10,11 %. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion im Vergleich bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren, maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 62,61 % (95 %- KI = [0,1534; 0,9118]).

Tabelle 4-701: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	45 (33,58)	1 (2,86)
Mild (1)	40 (29,85)	12 (34,29)
Moderat (2)	39 (29,10)	18 (51,43)
Schwer (3)	10 (7,46)	4 (11,43)
Summe	134 (100)	35 (100)

Quelle: (143)

Die Tabelle 4-701 zeigt die Ergebnisse der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 in Bezug auf die Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (dosisunabhängig) auf.

Kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 33,58 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren keine Symptome, 29,85 % der Patienten maximal milde Symptome, 29,10 % der Patienten maximal moderate Symptome und 7,46 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten in der Exit-*DBPCFC* 2,86 % der Patienten in dieser Altersgruppe keine Symptome, 34,29 % der Patienten maximal milde Symptome, 51,43 % der Patienten maximal moderate Symptome und 11,43 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren maximal schwere Symptome auf.

Tabelle 4-702: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		134	35			
	Ja	89 (66,42)	34 (97,14)	-0,3072 (-0,4728- -0,1417)	0,0582 (0,0077- 0,4388)	0,6837 (0,5985- 0,7811)
	Nein	45 (33,58)	1 (2,86)			
	p*	0,0003		0,9731		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-702 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* darstellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen 100 mg des Erdnussproteins. Bei 66,42 % der Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren zeigten sich milde Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad in der Exit-*DBPCFC*, die anderen 33,58 % der Patienten zeigten diese nicht. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mit milden Symptomen oder einem höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei 97,14 %. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 31,63 % (95 %- KI = [0,5985; 0,7811]).

Tabelle 4-703: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		134	35			
	Ja	49 (36,57)	22 (62,86)	-0,2629 (-0,4465- -0,0793)	0,3406 (0,1576- 0,7361)	0,5818 (0,4147- 0,8161)
	Nein	85 (63,43)	13 (37,14)			

	p*	0,0050	0,6638		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-703 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigte sich, dass bei 63,43 % der Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren keine moderaten Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) auftraten. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, welche moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) zeigten, bei 62,86 %. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde bei dem Anteil der Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um 41,82 % reduziert (95 %- KI = [0,4147; 0,8161]).

Tabelle 4-704: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		134	35			
	Ja	10 (7,46)	4 (11,43)	-0,0397 (-0,1422-0,0629)	0,625 (0,1837-2,1265)	0,653 (0,2177-1,9582)
	Nein	124 (92,54)	31 (88,57)			
	p*	0,4485		0,3119		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-704 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 mit schwerem, maximalem Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder niedriger) in der Exit-*DBPCFC* dargelegt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 7,46 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) des

Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 11,43 %. Zwischen den beiden Behandlungsarmen lag im Vergleich die relative Risikoreduktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren, maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 34,7 % (95 %- KI = [0,2177; 1,9582]).

Tabelle 4-705: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC003)

Maximale Symptomschwere	p-Wert	Interaktionstest nach Altersgruppen
Mild	<0,0001	0,2468
Moderat	<0,0001	0,2144
Schwer	0,0298	0,1755
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-705 fasst die Ergebnisse der Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC003 sowie die Interaktionstests der Subgruppe Alter (4 - 11 Jahre und 12 - 17 Jahre) zusammen. Im Vergleich zwischen den Altersgruppen lagen keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte vor.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-706: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	66 (40,24)	0 (0,00)
Mild (1)	56 (34,15)	15 (31,25)
Moderat (2)	34 (20,73)	29 (60,42)
Schwer (3)	8 (4,88)	4 (8,33)
Summe	164 (100)	48 (100)
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-706 zeigt die Ergebnisse der weiblichen Patienten aus der Studie ARC003 in Bezug auf die Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC*. Aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie kein Patient 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 40,24 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome, 34,15 % der weiblichen Patienten maximal milde Symptome, 20,73 % der weiblichen Patienten maximal moderate Symptome und 4,88 % der weiblichen Patienten aus der AR101-

Gruppe maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten alle weiblichen Patienten in der Exit-*DBPCFC* Symptome. 31,25 % zeigten maximal milde Symptome, 60,42 % maximal moderate Symptome und 8,33 % der weiblichen Patienten zeigten maximal schwere Symptome hierbei auf.

Tabelle 4-707: Anteil der weiblichen Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		164	48			
	Ja	98 (59,76)	48 (100)	-0,4024 (-0,5514- -0,2535)	-	0,5976 (0,527- 0,6775)
	Nein	66 (40,24)	0 (0,00)			
	p*	<0,0001		0,9998		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-707 wird der Anteil der weiblichen Patienten aus der Studie ARC003 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* darstellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen 100 mg Erdnussprotein. Bei 59,76 % der weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe zeigten sich milde Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad in der Exit-*DBPCFC*, die anderen 40,24 % der Patienten zeigten keine Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten alle weiblichen Patienten mindestens milde Symptome oder einem höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 40,24 % (95 %- KI = [0,527; 0,6775]).

Tabelle 4-708: Anteil der weiblichen Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		164	48			
	Ja	42 (25,61)	33 (68,75)	-0,4314 (-0,5852- -0,2776)	0,1565 (0,0774- 0,3163)	0,3725 (0,2696- 0,5146)
	Nein	122 (74,39)	15 (31,25)			
	p*	<0,0001		0,9983		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-708 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten in der Studie ARC003, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufweist. Kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigte sich, dass bei 74,39 % der weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe keine moderaten Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) auftraten. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der weiblichen Patienten, welche moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) aufwiesen, bei 68,75 %. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde bei dem Anteil der weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um 62,75 % reduziert (95 %- KI = [0,2696; 0,5146]).

Tabelle 4-709: Anteil der weiblichen Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		164	48			
	Ja	8 (4,88)	4 (8,33)	-0,0346 (-0,1089-0,0398)	0,5641 (0,1623-1,961)	0,5854 (0,1842-1,8604)
	Nein	156 (95,12)	44 (91,67)			
	p*	0,3622		0,3983		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-709 wird der Anteil der weiblichen Patienten in der Studie ARC003 mit Symptomen des schweren, maximalen Schweregrads bei allen Dosen (1000 mg oder niedriger) in der Exit-*DBPCFC* gezeigt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 4,88 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 8,33 %. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag im Vergleich die relative Risikoreduktion bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren, maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 41,46 % (95 %- KI = [0,1842; 1,8604]).

Tabelle 4-710: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	74 (35,58)	3 (3,95)
Mild (1)	63 (30,29)	20 (26,32)
Moderat (2)	60 (28,85)	44 (57,89)
Schwer (3)	11 (5,29)	9 (11,84)
Summe	208 (100)	76 (100)

Quelle: (143)

Die Tabelle 4-710 stellt die Ergebnisse der männlichen Patienten aus der Studie ARC003 in Bezug auf die Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* dar. Aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie kein Patient 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 35,58 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome, 30,29 % maximal milde Symptome, 28,85 % maximal moderate Symptome und 5,29 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten 3,95 % der männlichen Patienten keine Symptome, 26,32 % zeigten maximal milde Symptome, 57,89 % maximal moderate Symptome und 11,84 % der männlichen Patienten zeigten maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-711: Anteil der männlichen Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		208	76			
	Ja	134 (64,42)	73 (96,05)	-0,3163 (-0,4331- -0,1995)	0,0744 (0,0227- 0,2444)	0,6707 (0,6004- 0,7493)
	Nein	74 (35,58)	3 (3,95)			
	p*	<0,0001		0,9944		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-711 wird der Anteil der männlichen Patienten aus der Studie ARC003 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* darstellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsarmen die 100 mg Erdnussprotein. Bei 64,42 % der männlichen Patienten in der AR101-Gruppe zeigten sich milde Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad in der Exit-*DBPCFC*, die anderen 35,58 % der männlichen Patienten zeigten keine Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten 96,05 % der männlichen Patienten mindestens milde Symptome oder einem höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 32,93 % (95 %- KI = [0,6004; 0,7493]).

Tabelle 4-712: Anteil der männlichen Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		208	76			
	Ja	71 (34,13)	53 (69,74)	-0,356 (-0,4863- -0,2257)	0,2249 (0,1276- 0,3965)	0,4895 (0,3851- 0,6222)
	Nein	137 (65,87)	23 (30,26)			
	p*	<0,0001		0,9944		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-712 zeigt den Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC003, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigte sich, dass bei 34,13 % der männlichen Patienten in der AR101-Gruppe keine moderaten Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) auftraten. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der männlichen Patienten, welche moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) zeigten, bei 69,74 %. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde bei dem Anteil der männlichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um 51,05 % reduziert (95 %- KI = [0,3851; 0,6222]).

Tabelle 4-713: Anteil der männlichen Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		208	76			
	Ja	11 (5,29)	9 (11,84)	-0,0655 (-0,1328- 0,0017)	0,4157 (0,1651- 1,0467)	0,4466 (0,1926- 1,0353)
	Nein	197 (94,71)	67 (88,16)			
	p*	0,0560		0,6586		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-713 wird der Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC003 mit Symptomen des schweren, maximalen Schweregrads bei allen Dosen (1000 mg oder niedriger) in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 5,29 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 11,84 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren, maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 55,34 % (95 %- KI = [0,1926; 1,0353]).

Tabelle 4-714: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC003)

Maximale Symptomschwere	p-Wert	Interaktionstest nach Geschlecht
Mild	<0,0001	0,5084
Moderat	<0,0001	0,1099
Schwer	0,0416	0,6002
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-714 gibt die Behandlungseffekte der Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten, an. Es konnten hierbei keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte zwischen den weiblichen und männlichen Patienten festgestellt werden.

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-715: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	105 (34,77)	1 (1,00)
Mild (1)	101 (33,44)	27 (27,00)
Moderat (2)	84 (27,81)	61 (61,00)
Schwer (3)	12 (3,97)	11 (11,00)

Summe	302 (100)	100 (100)
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-715 stellt die Ergebnisse der Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003 in Bezug auf die Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* dar. Aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie kein Patient 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 34,77 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe keine Symptome, 33,44 % maximal milde Symptome, 27,81 % maximal moderate Symptome und 3,97 % der Patienten aus Nordamerika maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe waren es 1,00 % der Patienten aus Nordamerika, welche keine Symptome zeigten, 27,00 % zeigten maximal milde Symptome, 61,00 % zeigten maximal moderate Symptome und 11,00 % der Patienten aus Nordamerika zeigten maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-716: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		302	100			
	Ja	197 (65,23)	99 (99,00)	-0,3377 (-0,4373- -0,238)	0,019 (0,0026- 0,1378)	0,6589 (0,6054- 0,7171)
	Nein	105 (34,77)	1 (1,00)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-716 wird der Anteil der Patienten aus Nordamerika mit milden Symptomen oder einem höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* gezeigt, welcher in der Studie ARC003 behandelt wurde. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen die 100 mg Erdnussprotein. Bei 65,23 % der Patienten aus Nordamerika, welche in der AR101-Gruppe behandelt wurden, zeigten sich milde Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad in der Exit-*DBPCFC*, die anderen 34,77 % der Patienten zeigten keine Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten 99,00 % der Patienten aus Nordamerika mindestens milde Symptome oder einem höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten aus Nordamerika in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren

maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 34,11 % (95 %- KI = [0,6054; 0,7171]).

Tabelle 4-717: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		302	100			
	Ja	96 (31,79)	72 (72,00)	-0,4021 (-0,5136- -0,2906)	0,1812 (0,11- 0,2986)	0,4415 (0,3595- 0,5422)
	Nein	206 (68,21)	28 (28,00)			
	p*	<0,0001		0,9999		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-717 zeigt den Anteil der Patienten in der Studie ARC003 aus Nordamerika, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 31,79 % der Patienten aus Nordamerika in der AR101-Gruppe keine moderaten Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger). In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten aus Nordamerika, welche moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) zeigten, bei 72,00 %. Die relative Risikoreduktion im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag bei dem Anteil der Patienten aus Nordamerika in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant bei 55,85 % (95 %- KI = [0,3595; 0,5422]).

Tabelle 4-718: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		302	100			
	Ja	12 (3,97)	11 (11,00)	-0,0703 (-0,1228- -0,0177)	0,3348 (0,1428- 0,7848)	0,3612 (0,1646- 0,793)
	Nein	290 (96,03)	89 (89,00)			
	p*	0,0087		0,8155		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-718 wird der Anteil der Patienten in der Studie ARC003 aus Nordamerika mit Symptomen des schweren, maximalen Schweregrads bei allen Dosen (1000 mg oder niedriger) in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 3,97 % der Patienten in der AR101-Gruppe aus Nordamerika Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 11,00 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko bei den Patienten in der AR101-Gruppe aus Nordamerika, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren, maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant um 63,88 % gesenkt (95 %- KI = [0,1646; 0,793]).

Tabelle 4-719: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	35 (50,00)	2 (8,33)
Mild (1)	18 (25,71)	8 (33,33)
Moderat (2)	10 (14,29)	12 (50,00)
Schwer (3)	7 (10,00)	2 (8,33)
Summe	70 (100)	24 (100)

Quelle: (143)

Die Tabelle 4-719 stellt die Ergebnisse der Patienten in der Studie ARC003 aus Europa in Bezug auf die Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* dar. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). Aus beiden Behandlungsarmen tolerierte zu Beginn der Studie kein Patient 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigten die Hälfte der Patienten in der AR101-Gruppe

aus Europa keine Symptome, 25,71 % maximal maximale milde Symptome, 14,29 % maximal moderate Symptome und 10,00 % der Patienten in der AR101-Gruppe aus Europa maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe waren es 8,33 % der Patienten aus Europa, welche keine Symptome zeigten, 33,33 % zeigten maximal milde Symptome, 50,00 % zeigten maximal moderate Symptome und 8,33 % der Patienten aus Europa in der Placebo-Gruppe zeigten maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-720: Anteil der Patienten aus Europa, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		70	24			
	Ja	35 (50)	22 (91,67)	-0,4167 (-0,6432- -0,1902)	0,0909 (0,0199- 0,4163)	0,5455 (0,4191- 0,7099)
	Nein	35 (50)	2 (8,33)			
	p*	0,0003		0,9859		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-720 wird der Anteil der Patienten aus Europa in der ARC003 Studie gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufweist. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsarmen die 100 mg des Erdnussproteins. Die eine Hälfte der Patienten aus Europa, welche in der AR101-Gruppe behandelt wurde, zeigte milde Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad in der Exit-*DBPCFC*, die andere Hälfte zeigte keine Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten 91,67 % der Patienten aus Europa mindestens milde Symptome oder einem höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten in der AR101-Gruppe aus Europa, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 45,45 % (95 %- KI = [0,4191; 0,7099]).

Tabelle 4-721: Anteil der Patienten aus Europa, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		70	24			
	Ja	17 (24,29)	14 (58,33)	-0,3405 (-0,5584- -0,1225)	0,2291 (0,0861- 0,6094)	0,4163 (0,244- 0,7103)
	Nein	53 (75,71)	10 (41,67)			
	p*	0,0022		0,9257		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-721 gibt die Patienten in der Studie ARC003 aus Europa wieder, welche moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* zeigen. Kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 75,71 % der Patienten in der AR101-Gruppe aus Europa keine moderaten Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger). In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten aus Europa, welche moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) aufwiesen, bei 58,33 %. Das relative Risiko sank im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei dem Anteil der Patienten aus Europa in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um 58,37 % (95 %- KI = [0,244; 0,7103]).

Tabelle 4-722: Anteil der Patienten aus Europa, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		70	24			
	Ja	7 (10,00)	2 (8,33)	0,0167 (-0,1197- 0,1531)	1,2222 (0,236- 6,3306)	1,2 (0,2673- 5,3862)
	Nein	63 (90,00)	22 (91,67)			
	p*	0,8107		0,1354		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-722 wird der Anteil der Patienten in der Studie ARC003 aus Europa mit Symptomen des schweren, maximalen Schweregrads bei allen Dosen (1000 mg oder niedriger) in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 10 % der Patienten in der AR101-Gruppe aus Europa Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 8,33 %. Ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt konnte nicht festgestellt werden.

Tabelle 4-723: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (ARC003)

Maximale Symptomschwere	p-Wert	Interaktionstest nach Region
Mild	<0,0001	0,0073
Moderat	<0,0001	0,0867
Schwer	0,0392	0,1783
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-723 zeigt die Behandlungseffekte der Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC003 in Bezug auf die Patienten aus Nordamerika und Europa. Bei dem milden oder höheren maximalen Schweregrad zeigte sich ein signifikanter Behandlungseffekt von $p = 0,0073$ zwischen den Patientengruppen aus Nordamerika und Europa, welcher jedoch aufgrund der geringen Anzahl an Patienten in der Placebo-Gruppe aus Europa nicht weiter berücksichtigt werden muss.

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Tabelle 4-724: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	127 (49,03)	2 (1,90)
Mild (1)	93 (35,91)	30 (28,57)
Moderat (2)	33 (12,74)	63 (60,00)
Schwer (3)	6 (2,32)	10 (9,52)
Summe	259 (100)	105 (100)
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-724 stellt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf die Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* dar. Aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie kein Patient 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 49,03 % der Patienten in der AR101-Gruppe mit Nachbeobachtung keine Symptome, 35,90 % maximal milde Symptome, 12,74 % maximal moderate Symptome und 2,32 % der Patienten in der AR101-Gruppe mit Nachbeobachtung maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe waren es 1,90 % der Patienten mit Nachbeobachtung, welche keine Symptome zeigten. 28,57 % aus dieser Gruppe zeigten maximal milde Symptome, 60 % zeigten maximal moderate Symptome und 9,52 % der Patienten mit Nachbeobachtung in der Placebo-Gruppe zeigten maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-725: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		259	105			
	Ja	132 (50,97)	103 (98,10)	-0,4713 (-0,5798- -0,3628)	0,0202 (0,0049- 0,0835)	0,5195 (0,4597- 0,5872)
	Nein	127 (49,03)	2 (1,90)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-725 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* zeigt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen die 100 mg Erdnussprotein. 50,97 % der Patienten mit Nachbeobachtung, welche in der AR101-Gruppe behandelt wurden, zeigten milde Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad in der Exit-*DBPCFC*, 49,03 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten keine Symptome. In der Placebo-Gruppe konnten bei 98,1 % der Patienten mit Nachbeobachtung mindestens milde Symptome oder einem höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* beobachtet werden. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten in der AR101-Gruppe mit Nachbeobachtung, welche bei allen Dosen (1000 mg oder

weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 48,05 % (95 %- KI = [0,4597; 0,5872]).

Tabelle 4-726: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		259	105			
	Ja	39 (15,06)	73 (69,52)	-0,5447 (-0,6493- -0,44)	0,0777 (0,0454- 0,133)	0,2166 (0,1579- 0,297)
	Nein	220 (84,94)	32 (30,48)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-726 zeigt die Patienten in der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, welche moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen. Kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 84,94 % der Patienten mit Nachbeobachtung in der AR101-Gruppe keine moderaten Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger). In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) aufwies, bei 69,52 %. Das relative Risiko sank im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei dem Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um 78,34 % (95 %- KI = [0,1579; 0,297]).

Tabelle 4-727: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		259	105			
	Ja	6 (2,32)	10 (9,52)	-0,0721 (-0,1186- -0,0256)	0,2253 (0,0797- 0,6369)	0,2432 (0,0907- 0,6523)
	Nein	253 (97,68)	95 (90,48)			
	p*	0,0024		0,9454		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-727 wird der Anteil der Patienten in der Studie ARC003 mit Symptomen des schweren, maximalen Schweregrads bei allen Dosen (1000 mg oder niedriger) in der Exit-*DBPCFC* dargestellt, welcher in der Studie ARC004 nachbeobachtet wurde. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 2,32 % der Patienten in der AR101-Gruppe mit Nachbeobachtung Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 9,52 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren, maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 75,68 % (95 %- KI = [0,0907; 0,6523]).

Tabelle 4-728: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	13 (11,5)	1 (5,26)
Mild (1)	26 (23,01)	5 (26,32)
Moderat (2)	61 (53,98)	10 (52,63)
Schwer (3)	13 (11,5)	3 (15,79)
Summe	113 (100)	19 (100)
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-728 stellt die Ergebnisse der Patienten in der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf die Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* dar. Aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie kein Patient 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 11,0 % der Patienten in der AR101-Gruppe ohne Nachbeobachtung keine Symptome, 23,01 % maximal milde

Symptome, 53,98 % maximal moderate Symptome und 11,5 % der Patienten in der AR101-Gruppe ohne Nachbeobachtung maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten 5,26 % der Patienten ohne Nachbeobachtung keine Symptome, 26,32 % maximal milde Symptome, 52,63 % zeigten maximal moderate Symptome und 15,79 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Placebo-Gruppe zeigten maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-729: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		113	19			
	Ja	100 (88,50)	18 (94,74)	-0,0624 (-0,2121-0,0872)	0,4274 (0,0526-3,4722)	0,9341 (0,8243-1,0586)
	Nein	13 (11,50)	1 (5,26)			
	p*	0,4137		0,1135		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-729 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufweist. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsarmen die 100 mg des Erdnussproteins. 88,5 % der Patienten ohne Nachbeobachtung, welche in der AR101-Gruppe behandelt wurden, zeigten milde Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad in der Exit-*DBPCFC*. Ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt konnte nicht festgestellt werden.

Tabelle 4-730: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***

Symptomschwere ≥ Moderat		113	19			
	Ja	74 (65,49)	13 (68,42)	-0,0293 (-0,2597-0,201)	0,8757 (0,3089-2,4831)	0,9571 (0,6857-1,336)
	Nein	39 (34,51)	6 (31,58)			
	p*	0,8029		0,0123		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-730 zeigt die Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, welche moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufweisen. Kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 34,51 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in der AR101-Gruppe keine moderaten Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger). In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 31,58 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-731: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		113	19			
	Ja	13 (11,50)	3 (15,79)	-0,0429 (-0,2015-0,1158)	0,6933 (0,1776-2,7062)	0,7286 (0,229-2,3184)
	Nein	100 (88,50)	16 (84,21)			
	p*	0,5965		0,1946		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-731 wird der Anteil der Patienten in der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit Symptomen des schweren, maximalen Schweregrads bei allen Dosen (1000 mg oder niedriger) in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsarmen 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 11,5 % der Patienten in der AR101-Gruppe ohne Nachbeobachtung Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei

15,79 %. Der Behandlungseffekt zwischen den beiden Gruppen war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-732: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (ARC003)

Maximale Symptomschwere	p-Wert	Interaktionstest nach Nachbeobachtung
Mild	<0,0001	<0,0001
Moderat	<0,0001	<0,0001
Schwer	0,0079	0,0007
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-732 zeigt die Behandlungseffekte der Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC003 in Bezug auf die Patienten mit und ohne Nachbeobachtung. Die Unterscheidung der Patienten aus Nordamerika und Europa zeigte bei allen drei Schweregraden einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt an, beim milden und moderaten Schweregrad oder einem höheren maximalen Schweregrad zum p <0,0001, beim schweren Schweregrad zum p = 0,0007.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-733: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	64 (32,32)	2 (3,08)
Mild (1)	66 (33,33)	20 (30,77)
Moderat (2)	53 (26,77)	36 (55,38)
Schwer (3)	15 (7,58)	7 (10,77)
Summe	198 (100)	65 (100)
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-733 stellt die Ergebnisse der Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003 in Bezug auf die Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* dar. Aus beiden Behandlungsarmen tolerierte zu Beginn der Studie kein Patient 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 32,32 % der Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe keine Symptome auf, 33,33 % zeigten maximal milde Symptome, 26,77 % maximal moderate Symptome und 7,58 % der Patienten in der AR101-Gruppe mit Asthma zeigten maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe hatten 3,08 % der Patienten mit Asthma keine Symptome, 30,77 %

hatten maximal milde Symptome, 55,38 % zeigten maximal moderate Symptome und 10,77 % der Patienten mit Asthma in der Placebo-Gruppe zeigten maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-734: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		198	65			
	Ja	134 (67,68)	63 (96,92)	-0,2925 (-0,4139- -0,171)	0,0665 (0,0158- 0,2802)	0,6983 (0,6283- 0,776)
	Nein	64 (32,32)	2 (3,08)			
	p*	<0,0001		0,9972		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-734 werden die Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma gezeigt, welche milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufweisen. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsarmen die 100 mg Erdnussprotein. 67,68 % der Patienten mit Asthma, welche in der AR101-Gruppe behandelt wurden, zeigten milde Symptome oder einen höheren, maximaler Schweregrad in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 96,92 %. Das relative Risiko sank im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten im AR101-Arm mit Asthma, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant um 30,17 % (95 %- KI = [0,6283; 0,776]).

Tabelle 4-735: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere		198	65			

≥ Moderat	Ja	68 (34,34)	43 (66,15)	-0,3181 (-0,4565- -0,1797)	0,2676 (0,1481- 0,4836)	0,5191 (0,4005- 0,6729)
	Nein	130 (65,66)	22 (33,85)			
	p*	<0,0001		0,9567		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-735 zeigt die Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma, welche moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufweisen. Kein Patient aus beiden Behandlungsarmen tolerierte zu Beginn der Studie 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 34,34 % der Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe moderate Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger), 65,66 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten diese nicht. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) aufwies, bei 66,15 %. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei dem Anteil der Patienten in der AR101-Gruppe mit Asthma, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant bei 48,09 % (95 %- KI = [0,4005; 0,6729]).

Tabelle 4-736: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		198	65			
	Ja	15 (7,58)	7 (10,77)	-0,0319 (-0,1095-0,0456)	0,6792 (0,2641-1,7465)	0,7035 (0,3-1,6496)
	Nein	183 (92,42)	58 (89,23)			
	p*	0,4197		0,2497		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-736 wird der Anteil der Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 dargestellt, welcher Symptome des schweren, maximalen Schweregrads bei allen Dosen (1000 mg oder niedriger) in der Exit-*DBPCFC* aufweist. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 7,58 % der Patienten in der AR101-Gruppe mit Asthma Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 10,77 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-737: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	76 (43,68)	1 (1,69)
Mild (1)	53 (30,46)	15 (25,42)
Moderat (2)	41 (23,56)	37 (62,71)
Schwer (3)	4 (2,30)	6 (10,17)
Summe	174 (100)	59 (100)

Quelle: (143)

Die Tabelle 4-737 stellt die Ergebnisse der Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003 in Bezug auf die Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* dar. Aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie kein Patient 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 43,68 % der Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe keine Symptome auf, 30,46 % zeigten maximal milde Symptome, 23,56 % maximal moderate Symptome und 2,30 % der Patienten in der AR101-Gruppe ohne Asthma zeigten maximal schwere

Symptome. In der Placebo-Gruppe hatten 1,69 % der Patienten ohne Asthma keine Symptome, 25,42 % maximal milde Symptome, 62,71 % maximal moderate Symptome und 10,17 % der Patienten ohne Asthma in der Placebo-Gruppe zeigten maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-738: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		174	59			
	Ja	98 (56,32)	58 (98,31)	-0,4198 (-0,5587- -0,2809)	0,0222 (0,003- 0,1642)	0,5729 (0,5005- 0,6558)
	Nein	76 (43,68)	1 (1,69)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-738 werden die Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma aufgezeigt, welche milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufweisen. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen die 100 mg Erdnussprotein. 56,32 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten milde Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 98,31 %. Das relative Risiko sank im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant um 42,71 % (95 %- KI = [0,5005; 0,6558]).

Tabelle 4-739: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***

Symptomschwere ≥ Moderat		174	59			
	Ja	45 (25,86)	43 (72,88)	0,3549 (0,264-0,477)	0,1298 (0,0666-0,2528)	0,3549 (0,264-0,477)
	Nein	129 (74,14)	16 (27,12)			
	p*	<0,0001		0,9999		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-739 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003, bei welchem moderate Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* nachgewiesen werden konnte. Kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 25,86 % der Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe moderate Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger), 74,14 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten diese nicht. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) aufwies, bei 72,88 %. Das relative Risiko sank im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten in der AR101-Gruppe ohne Asthma, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um 64,51 % (95 %- KI = [0,264; 0,477]).

Tabelle 4-740: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		174	59			
	Ja	4 (2,30)	6 (10,17)	-0,0787 (-0,1386--0,0189)	0,2078 (0,0565-0,7643)	0,2261 (0,0661-0,7735)
	Nein	170 (97,70)	53 (89,83)			
	p*	0,0099		0,9116		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-740 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003 dargestellt, welcher Symptome des schweren, maximalen Schweregrads bei allen Dosen

(1000 mg oder niedriger) in der Exit-*DBPCFC* aufweist. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsarmen 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 2,3 % der Patienten in der AR101-Gruppe ohne Asthma Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 10,17 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus der AR101-Gruppe ohne Asthma, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren, maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 77,39 % (95 %- KI = [0,0661; 0,7735]).

Tabelle 4-741: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC,* aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC003)

Maximale Symptomschwere	p-Wert	Interaktionstest nach Asthma
Mild	<0,0001	0,0338
Moderat	<0,0001	0,2593
Schwer	0,0367	0,0668
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-741 stellt die Behandlungseffekte der Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC003 in Bezug auf die Patienten mit und ohne Asthma dar. Bei dem milden oder höheren maximalen Schweregrad zeigte sich ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Patientengruppen von p = 0,0338.

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-742: Maximaler Schweregrad bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	206 (86,60)	62 (69,70)	198 (83,20)	45 (50,60)	231 (97,10)	78 (87,60)	214 (89,90)	66 (74,20)
Mild (1)	30 (12,60)	18 (20,20)	28 (11,80)	16 (18,00)	5 (2,10)	6 (6,70)	21 (8,80)	14 (15,70)
Moderat (2)	2 (0,80)	9 (10,10)	11 (4,60)	25 (28,10)	2 (0,80)	5 (5,60)	2 (0,80)	7 (7,90)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	1 (0,40)	3 (3,40)	0 (0)	0 (0)	1 (0,40)	2 (2,20)
Summe	238 (100)	89 (100)	238 (100)	89 (100)	238 (100)	89 (100)	238 (100)	89 (100)

Quelle: (143)

In der Tabelle 4-742 (dosisunabhängig über alle Stufen), aufgeteilt nach Systemorganklassen, dargestellt. Bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten 86,60 % keine Atembeschwerden, 12,60 % zeigten milde Symptome, 0,80 % moderate und kein Patient schwere Symptome hinsichtlich Atembeschweren auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten ohne Magenbeschwerden bei 69,70 %. 20,2 % wiesen milde, 10,1 % moderate und kein Patient schwere Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. Hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden zeigten 83,20 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dem AR101-Arm keine Symptome, 11,80 % milde Symptome, 4,60 % moderate Symptome und ein Patient schwere Symptome. Im Placebo-Arm wiesen 50,60 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 18 % milde, 28,1 % moderate und 3,4 % schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 97,10 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden auf. 2,10 % der Patienten zeigten milde, 0,8 % moderate sowie kein Patient schwere Symptome hinsichtlich dieser Systemorganklasse auf. In der Placebo-Gruppe wiesen 87,6 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren, 6,7 % milde, 5,6 % moderate und kein Patient schwere Beschwerden auf. In Bezug auf Hautsymptome konnten bei 89,9 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dem AR101-Arm keine Symptome, 8,8 % milde

Symptome, 0,80 % moderate Symptome sowie bei einem Patienten schwere Symptome festgestellt werden. 74,20 % der Patienten aus dem Placebo-Arm zeigten keine Hautsymptome, 15,70 % milde, 7,90 % moderate und 2,20 % schwere Symptome auf.

Tabelle 4-743: Maximaler Schweregrad bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	113 (84,30)	20 (57,10)	106 (79,10)	12 (34,30)	131 (97,80)	29 (82,90)	120 (89,60)	20 (57,10)
Mild (1)	16 (11,90)	9 (25,70)	20 (14,90)	9 (25,70)	3 (2,20)	4 (11,40)	10 (7,50)	11 (31,40)
Moderat (2)	4 (3,00)	5 (14,30)	7 (5,20)	13 (37,10)	0 (0)	1 (2,90)	4 (3,00)	3 (8,60)
Schwer (3)	1 (0,70)	1 (2,90)	1 (0,70)	1 (2,90)	0 (0)	1 (2,90)	0 (0)	1 (2,90)
Summe	134 (100)	35 (100)	134 (100)	35 (100)	134 (100,0)	35 (100)	134 (100)	35 (100)

Quelle: (143)

Die Tabelle 4-743 zeigt den maximalen Schweregrad bei allen Patienten aus der Studie ARC003 zwischen 12 - 17 Jahren über alle Dosen hinweg in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen, an. Bei den Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten 84,3 % keine Atembeschwerden, 11,9 % zeigten milde, 3 % moderate und ein Patient schwere Symptome hinsichtlich Atembeschwerden auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten ohne Magenbeschwerden bei 57,1 %. 25,7 % wiesen milde, 14,3 % moderate und 2,9 % schwere Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. Hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden zeigten 79,2 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus dem AR101-Arm keine Symptome, 14,9 % milde Symptome, 5,2 % moderate Symptome und ein Patient schwere Symptome auf. Im Placebo-Arm wiesen 34,3 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 25,7 % milde, 37,1 % moderate und 2,90 % schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 97,8 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden auf, 2,20 % wiesen milde Symptome hierbei auf, kein Patient zeigte moderate oder schwere Symptome hinsichtlich dieser Systemorganklasse. In der Placebo-Gruppe wiesen 82,9 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren, 11,4 % milde, 2,90 % moderate und 2,9 % schwere Beschwerden auf. In Bezug auf Hautsymptome wiesen 89,6 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus dem AR101-Arm keine Symptome, 7,5 % milde Symptome, 3 % moderate Symptome und kein Patient schwere

Symptome auf. 57,1 % der Patienten aus dem Placebo-Arm zeigten bezüglich Hautsymptomen keine Beschwerden, 31,4 % zeigten milde, 8,6 % moderate und 2,9 % schwere Symptome in dieser Systemklasse auf.

Tabelle 4-744: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		238	89			
	Ja	32 (13,45)	27 (30,34)	-0.1689 (-0,2626- -0,0753)	0,3567 (0,1986- 0,6407)	0,4432 (0,2824- 0,6955)
	Nein	206 (86,55)	62 (69,66)			
	p*	0,0004		0,6396		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-91 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Atembeschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich bei 86,55 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe keine Atemwegsbeschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 69,66 %. 30,34 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden an. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten aus dem AR101-Arm, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 55,68 % reduziert (95 %- KI = [0,2824; 0,6955]).

Tabelle 4-745: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		134	35			
	Ja	21 (15,67)	15 (42,86)	-0.2719 (-0,4242- -0,1195)	0,2478 (0,1096- 0,5601)	0,3657 (0,2113- 0,6327)
	Nein	113 (84,33)	20 (57,14)			
	p*	0,0005		0,9225		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-745 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden dosisunabhängig in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich bei 84,33 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren keine Atemwegsbeschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 57,14 %. D.h., dass 42,86 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus dieser Gruppe einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden aufwies. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 63,43 % (95 %- KI = [0,2113; 0,6327]).

Tabelle 4-746: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,315	0,196-0,507	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	1,359	0,842-2,192	0,2089

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-746 werden die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren, aus der Studie ARC003 gezeigt. Zwischen diesen Altersgruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-747: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		238	89			
	Ja	40 (16,81)	44 (49,44)	-0.3263 (-0,4327- -0,2199)	0,2066 (0,1208- 0,3534)	0,34 (0,2390- 0,4835)
	Nein	198	45			

		(83,19)	(50,56)			
	p*	<0,0001		0,999		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-747 stellt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Bei 83,19 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten sich keine Magen-Darm-Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei knapp der Hälfte der Patienten. 49,44 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Magen-Darm-Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 66 % reduziert (95 %- KI = [0,2390; 0,4835]).

Tabelle 4-748: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		134	35			
	Ja	28 (20,90)	23 (65,71)	-0.4482 (-0,619- -0,2774)	0,1378 (0,0611- 0,3107)	0,3180 (0,2116- 0,4778)
	Nein	106 (79,10)	12 (34,29)			
	p*	<0,0001		0,9994		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-748 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Magen-Darm-Beschwerden, unabhängig von der Dosis, in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich bei 79,10 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren keine Magen-Darm-Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe

lag dieser Anteil bei 34,29 %, 65,71 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus dieser Gruppe wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden auf. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Magen-Darm-Beschwerden aufzeigten, statistisch signifikant bei 68,20 % (95 %- KI = [0,2116; 0,4778]).

Tabelle 4-749: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,182	0,117-0,285	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	1,481	0,95-2,309	0,0828
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-749 werden die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren, aus der Studie ARC003 dargestellt. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden.

Tabelle 4-750: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		238	89			
	Ja	7 (2,94)	11 (12,36)	-0.0942 (-0,1497- -0,0386)	0,2149 (0,0805- 0,5735)	0,238 (0,0952- 0,5946)
	Nein	231 (97,06)	78 (87,64)			
	p*	0,002		0,0902		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-750 stellt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad

bezüglich kardiovaskulärer oder neurologischer Beschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich bei 97,06 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 87,64 %. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 76,20 % reduziert (95 %- KI = [0,0952; 0,5946]).

Tabelle 4-751: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		134	35			
	Ja	3 (2,24)	6 (17,14)	-0,149 (-0,2326- -0,0655)	0,1107 (0,0261- 0,4686)	0,1306 (0,0344- 0,4963)
	Nein	131 (97,76)	29 (82,86)			
	p*	0,0028		0,4941		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-751 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Bei 97,76 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren zeigten sich keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 82,86 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 86,94 % (95 %- KI = [0,0344; 0,4963]).

Tabelle 4-752: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,172	0,076-0,389	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	1,12	0,481-2,607	0,793

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-752 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren, aus der Studie ARC003 dar. Zwischen diesen Altersgruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt beobachtet werden.

Tabelle 4-753: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		238	89			
	Ja	24 (10,08)	23 (25,84)	-0,1576 (-0,2430- -0,0722)	0,3218 (0,1705- 0,6073)	0,3902 (0,2326- 0,6547)
	Nein	214 (89,92)	66 (74,16)			
	p*	0,0003		0,5603		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-753 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich keine Hautbeschwerden bei 89,92 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 74,16 %. 25,84 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden an. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Hautbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 60,98 % reduziert (95 %- KI = [0,2326; 0,6547]).

Tabelle 4-754: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		134	35			
	Ja	14 (10,45)	15 (42,86)	-0,3241 (-0,4644- -0,1838)	0,1556 (0,0653- 0,3708)	0,2438 (0,1303- 0,4560)
	Nein	120 (89,55)	20 (57,14)			
	p*	<0,0001		0,9843		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-754 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden dosisunabhängig in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Bei 89,55 % der Patienten aus dem AR101Arm zwischen 12 - 17 Jahren zeigten sich keine Hautbeschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 57,14 %. D.h., dass 42,86 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus dieser Gruppe einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden aufwies. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Hautbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 75,62 % (95 %- KI = [0,133; 0,4560]).

Tabelle 4-755: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,249	0,149-0,416	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	1,402	0,828-2,372	0,2082

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-755 werden die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren, aus

der Studie ARC003 dargestellt. Zwischen diesen Altersgruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-756: Maximaler Schweregrad bei den weiblichen Patienten bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	143 (87,20)	30 (62,50)	137 (83,50)	23 (47,90)	156 (95,10)	43 (89,60)	147 (89,60)	34 (70,80)
Mild (1)	18 (11,00)	9 (18,80)	21 (12,80)	8 (16,70)	6 (3,70)	3 (6,30)	14 (8,50)	9 (18,80)
Moderat (2)	3 (1,80)	8 (16,70)	6 (3,70)	16 (33,30)	2 (1,20)	1 (2,10)	2 (1,20)	4 (8,30)
Schwer (3)	0 (0)	1 (2,10)	0 (0)	1 (2,10)	0 (0)	1 (2,10)	1 (0,60)	1 (2,10)
Summe	164 (100)	48 (100)	164 (100)	48 (100)	164 (100)	48 (100)	164 (100)	48 (100)

Quelle: (143)

Die Tabelle 4-756 zeigt den maximalen Schweregrad bei den weiblichen Patienten (dosisunabhängig über alle Stufen) aus der Studie ARC003 in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen. Bei den weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe wiesen 87,2 % keine Atembeschwerden, 11 % zeigten milde Symptome, 1,8 % moderate und keine weibliche Patientin schwere Symptome hinsichtlich Atembeschweren auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten ohne Atembeschwerden bei 62,5 %. 18,8 % wiesen milde, 16,7 % moderate und eine weibliche Patientin schwere Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. In Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden zeigten 83,5 % der Patienten aus dem AR101-Arm keine Symptome, 12,8 % milde Symptome, 3,70 % moderate Symptome und keine weibliche Patientin schwere Symptome. Im Placebo-Arm wiesen 47,9 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 16,7 % milde, 33,3 % moderate und eine weibliche Patientin schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 95,1 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden. 3,7 % der Patienten zeigten milde, 1,20 % moderate sowie keine weibliche Patientin schwere Symptome hinsichtlich dieser Systemorganklasse auf. In der Placebo-Gruppe stellten sich bei 89,6 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren heraus, bei 6,3 % milde, bei 2,1 % moderate sowie bei 2,1 % schwere Beschwerden. In Bezug auf Hautsymptome konnten bei 89,6 % der weiblichen Patienten aus dem AR101-Arm keine Symptome, 8,5 % milde Symptome, 1,2 % moderate Symptome sowie bei einer weiblichen Patientin schwere Symptome nachgewiesen werden. 70,8 % der Patienten aus dem Placebo-Arm zeigten keine Hautsymptome, 18,8 % milde, 8,3 % moderate und eine weibliche Patientin schwere Symptome.

Tabelle 4-757: Maximaler Schweregrad bei den männlichen Patienten bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	176 (84,60)	52 (68,40)	167 (80,30)	34 (44,70)	206 (99,00)	64 (84,20)	187 (89,90)	52 (68,40)
Mild (1)	28 (13,50)	18 (23,70)	27 (13,00)	17 (22,40)	2 (1,00)	7 (9,20)	17 (8,20)	16 (21,10)
Moderat (2)	3 (1,40)	6 (7,90)	12 (5,80)	22 (28,90)	0 (0)	5 (6,60)	4 (1,90)	6 (7,90)
Schwer (3)	1 (0,50)	0 (0)	2 (1,00)	3 (3,90)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2,60)
Summe	208 (100)	76 (100)	208 (100)	76 (100)	208 (100)	76 (100)	208 (100)	76 (100)

Quelle: (143)

In der Tabelle 4-757 wird der maximale Schweregrad bei männlichen Patienten aus der Studie ARC003 über alle Dosen hinweg in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen, aufgezeigt. Bei den männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten 84,6 % keine Atembeschwerden, 13,5 % zeigten milde, 1,4 % moderate und ein männlicher Patient schwere Symptome hinsichtlich Atembeschweren auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten ohne Atembeschwerden bei 68,4 %. 23,7 % wiesen milde, 7,9 % moderate und kein männlicher Patient schwere Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. In Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden zeigten 80,3 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm keine Symptome, 13 % milde Symptome, 5,80 % moderate Symptome und 2 männliche Patienten schwere Symptome auf. Im Placebo-Arm wiesen 44,7 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 22,4 % milde, 28,9 % moderate und 3,9 % schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 99 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden auf, 2 männliche Patienten wiesen milde Symptome auf. In der Placebo-Gruppe wiesen 84,20 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren, 9,2 % milde und 6,6 % moderate Beschwerden auf. In Bezug auf Hautsymptome wiesen 89,9 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm keine Symptome, 8,2 % milde Symptome und 1,9 % moderate Symptome auf. 68,4 % der Patienten aus dem Placebo-Arm zeigten bezüglich Hautsymptomen keine Beschwerden, 21,1 % zeigten milde, 7,9 % moderate und 2,6 % schwere Symptome in dieser Systemklasse auf.

Tabelle 4-758: Anteil der weiblichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		164	48			
	Ja	21 (12,80)	18 (37,50)	-0,2470 (-0,3716- -0,1223)	0,2448 (0,1165- 0,5143)	0,3415 (0,1988- 0,5867)
	Nein	143 (87,20)	30 (62,50)			
	p*	0,0001		0,9137		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-758 stellt den Anteil der weiblichen Patienten in der Studie ARC003 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Atembeschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich bei 87,2 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine Atemwegsbeschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 62,5 %, d. h. bei 37,50 % der weiblichen Patienten aus dieser Gruppe konnte ein milder oder ein höherer maximaler Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden gezeigt werden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den weiblichen Patienten aus dem AR101-Arm, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 65,85 % reduziert (95 %- KI = [0,1988; 0,5867]).

Tabelle 4-759: Anteil der männlichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		208	76			
	Ja	32 (15,38)	24 (31,58)	-0,1619 (-0,2665- -0,0574)	0,3939 (0,2134- 0,7272)	0,4872 (0,3077- 0,7713)
	Nein	176 (84,62)	52 (68,42)			
	p*	0,0024		0,5808		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-759 wird der Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC003 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden dosisunabhängig in der Exit-*DBPCFC* gezeigt. Es zeigten sich bei 84,62 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine Atemwegsbeschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 68,42 %. 31,58 % der männlichen Patienten aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 51,28 % (95 %-KI = [0,3077; 0,7713]).

Tabelle 4-760: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,325	0,203-0,521	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,966	0,606-1,538	0,8825
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-760 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten, aus der Studie ARC003 auf. Zwischen diesen Patientengruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden.

Tabelle 4-761: Anteil der weiblichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		164	48			
	Ja	27 (16,46)	25 (52,08)	-0,3562 (-0,4946- -0,2178)	0,1813 (0,09- 0,3654)	0,3161 (0,2038- 0,4902)
	Nein	137 (83,54)	23 (47,92)			
	p*	<0,0001		0,9968		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-761 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten in der Studie ARC003 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Bei 83,54 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten sich keine Magen-Darm-Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 47,92 % der weiblichen Patienten, 52,08 % zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Magen-Darm-Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 68,39 % reduziert (95 %- KI = [0,2038; 0,4902]).

Tabelle 4-762: Anteil der männlichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		208	76			
	Ja	41 (19,71)	42 (55,26)	-0,3555 (-0,475- -0,236)	0,1987 (0,1128- 0,3503)	0,3567 (0,2537- 0,5015)
	Nein	167 (80,29)	34 (44,74)			
	p*	<0,0001		0,9994		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-762 wird der Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC003 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Magen-Darm-Beschwerden, unabhängig von der Dosis, in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich bei 80,29 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine Magen-Darm-Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 44,74 %, 55,26 % der männlichen Patienten aus dieser Gruppe wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden auf. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Magen-Darm-Beschwerden aufzeigten, statistisch signifikant bei 64,33 % (95 %- KI = [0,2537; 0,5015]).

Tabelle 4-763: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,192	0,123-0,298	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,829	0,539-1,275	0,3934
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-763 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten, aus der Studie ARC003 dar. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden.

Tabelle 4-764: Anteil der weiblichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		164	48			
	Ja	8	5	-0,0554	0,441	0,4683

		(4,88)	(10,42)	(-0,1326-0,0218)	(0,1373-1,4171)	(0,1606-1,3653)
	Nein	156 (95,12)	43 (89,58)			
	p*	0,1756		0,0543		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-764 wird der Anteil der weiblichen Patienten in der Studie ARC003 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bezüglich kardiovaskulärer oder neurologischer Beschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich bei 95,12 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 89,58 %. Dieser Behandlungseffekt stellte sich als nicht statistisch signifikant heraus.

Tabelle 4-765: Anteil der männlichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		208	76			
	Ja	2 (0,96)	12 (15,79)	-0,1483 (-0,2052--0,0914)	0,0518 (0,0113-0,2375)	0,0609 (0,0139-0,2658)
	Nein	206 (99,04)	64 (84,21)			
	p*	<0,0001		0,4839		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-765 wird der Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC003 dargestellt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* aufzeigte. Bei 99,04 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten sich keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 84,21 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde das relative Risiko bei den männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der

kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 93,91 % (95 %- KI = [0,0139; 0,2658]).

Tabelle 4-766: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,17	0,075-0,384	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,4	0,63-3,107	0,4086
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-766 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten, aus der Studie ARC003 dar. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-767: Anteil der weiblichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		164	48			
	Ja	17 (10,37)	14 (29,17)	-0,1880 (-0,3017- -0,0744)	0,2809 (0,1262- 0,6248)	0,3554 (0,1893- 0,6673)
	Nein	147 (89,63)	34 (70,83)			
	p*	0,0012		0,7127		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-767 wird der Anteil der weiblichen Patienten in der Studie ARC003 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufzeigte. Es zeigten sich keine Hautbeschwerden bei 89,63 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 70,83 %. 29,17 % der weiblichen Patienten aus dieser

Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden an. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Hautbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 64,46 % reduziert (95 %- KI = [0,1893; 0,6673]).

Tabelle 4-768: Anteil der männlichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		208	76			
	Ja	21 (10,10)	24 (31,58)	-0,2148 (-0,3108- -0,1189)	0,2433 (0,1256- 0,4714)	0,3197 (0,1894- 0,5396)
	Nein	187 (89,90)	52 (68,42)			
	p*	<0,0001		0,8812		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-768 zeigt den Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC003, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden dosisunabhängig in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Bei 89,9 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm zeigten sich keine Hautbeschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 68,42 %. D.h., dass 31,58 % der männlichen Patienten aus dieser Gruppe einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden aufzeigte. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Hautbeschwerden aufzeigte, statistisch signifikant bei 68,03 % (95 %- KI = [0,1894; 0,5396]).

Tabelle 4-769: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert

ARM AR101 vs. Placebo	0,258	0,155-0,429	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,969	0,58-1,618	0,9039
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-769 werden die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten, aus der Studie ARC003 dargestellt. Zwischen diesen Patientengruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-770: Maximaler Schweregrad bei den Patienten aus Nordamerika bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	252 (83,40)	64 (64,00)	240 (79,50)	43 (43,00)	292 (96,70)	84 (84,00)	267 (88,40)	67 (67,00)
Mild (1)	43 (14,20)	22 (22,00)	43 (14,20)	20 (20,00)	8 (2,60)	10 (10,00)	28 (9,30)	21 (21,00)
Moderat (2)	6 (2,00)	13 (13,00)	18 (6,00)	33 (33,00)	2 (0,70)	6 (6,00)	6 (2,00)	9 (9,00)
Schwer (3)	1 (0,30)	1 (10)	1 (0,30)	4 (4,00)	0 (0)	0 (0)	1 (0,30)	3 (3,00)
Summe	302 (100)	100 (100)	302 (100)	100 (100)	302 (100)	100 (100)	302 (100)	100 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-770 zeigt den maximalen Schweregrad bei den Patienten aus Nordamerika dosisunabhängig über alle Stufen aus der Studie ARC003 in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen. Bei den Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe wiesen 83,4 % keine Atembeschwerden, 14,2 % zeigten milde Symptome, 2 % moderate und ein Patient schwere Symptome hinsichtlich Atembeschweren auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten aus Nordamerika ohne Atembeschwerden bei 64 %. 22 % wiesen milde, 13 % moderate und ein Patient schwere Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. In Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden zeigten 79,5 % der Patienten aus dem AR101-Arm aus Nordamerika keine Symptome, 14,2 % milde Symptome, 6 % moderate Symptome und ein Patient schwere Symptome. Im Placebo-Arm wiesen 43 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 20 % milde, 33 % moderate und 4 % schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 96,7 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden. 2,6 % der Patienten zeigten milde und zwei Patienten moderate Symptome bezüglich dieser Systemorganklasse auf. In der Placebo-Gruppe stellten sich bei 84 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren heraus, bei 10 % milde sowie bei 6 % moderate Beschwerden. In Bezug auf Hautsymptome konnten bei 88,4 % der Patienten aus Nordamerika aus dem AR101-Arm keine Symptome, 9,3 % milde Symptome, 2 % moderate Symptome sowie bei einem Patienten aus Nordamerika schwere Symptome beobachtet werden. 67 % der Patienten aus Nordamerika aus dem Placebo-Arm zeigten keine Hautsymptome, 21 % milde, 9 % moderate und 3 % schwere Symptome.

Tabelle 4-771: Maximaler Schweregrad bei den Patienten aus Europa bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	67 (95,70)	18 (75,00)	64 (91,40)	14 (58,30)	70 (100)	23 (95,80)	67 (95,70)	19 (79,20)
Mild (1)	3 (4,30)	5 (20,80)	5 (7,10)	5 (20,80)	0 (0)	0 (0)	3 (4,30)	4 (16,70)
Moderat (2)	0 (0)	1 (4,20)	0 (0)	5 (20,80)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,20)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	1 (1,40)	0 (0)	0 (0)	1 (4,20)	0 (0)	0 (0)
Summe	70 (100)	24 (100)	70 (100)	24 (100)	70 (100)	24 (100)	70 (100)	24 (100)

Quelle: (143)

In der Tabelle 4-771 wird der maximale Schweregrad bei Patienten aus Europa aus der Studie ARC003 über alle Dosen hinweg in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen, dargestellt. Bei den Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe zeigten 95,7 % keine Atembeschwerden, 4,3 % zeigten milde Symptome hinsichtlich Atembeschweren auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten aus Europa ohne Atembeschwerden bei 75 %. 20,8 % wiesen milde sowie 4,2 % moderate Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. In Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden zeigten 91,4 % der Patienten aus Europa aus dem AR101-Arm keine Symptome, 7,1 % milde Symptome und ein Patient schwere Symptome auf. Im Placebo-Arm wiesen 58,3 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 20,8 % milde und 20,8 % moderate Magen-Darm-Beschwerden auf. Alle Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe wiesen keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden auf. In der Placebo-Gruppe wiesen 95,8 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren, ein Patient zeigte schwere Symptome. In Bezug auf Hautsymptome wiesen 95,7 % der Patienten aus Europa aus dem AR101-Arm keine Symptome, 4,3 % zeigten milde Symptome. 79,2 % der Patienten aus dem Placebo-Arm zeigten keine Hautsymptome, 16,7 % zeigten milde und ein Patient aus Europa moderate Symptome auf.

Tabelle 4-772: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		302	100			
	Ja	50 (16,56)	36 (36,00)	-0,1944 (-0,2872- -0,1017)	0,3527 (0,2121- 0,5867)	0,4599 (0,3196- 0,6617)
	Nein	252 (83,44)	64 (64,00)			
	p*	<0,0001		0,8054		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-772 stellt den Anteil der Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Atembeschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich bei 16,56 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe Atemwegsbeschwerden in Form mindestens milder Symptome in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. 83,44 % zeigten keine auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 64 %, d. h. bei 36 % der Patienten aus Nordamerika aus dieser Gruppe konnte ein milder oder ein höherer maximaler Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden nachgewiesen werden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 54,01 % reduziert (95 %- KI = [0,3196; 0,6617]).

Tabelle 4-773: Anteil der Patienten aus Europa, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		70	24			
	Ja	3 (4,29)	6 (25,00)	-0,2071 (-0,3436- -0,0707)	0,1343 (0,0306- 0,5903)	0,1714 (0,0464- 0,6328)
	Nein	67 (95,71)	18 (75,00)			

	p*	0,0078	0,7486		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-773 wird der Anteil der Patienten aus Europa in der Studie ARC003 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden dosisunabhängig in der Exit-*DBPCFC* gezeigt. Es zeigten sich bei 95,71 % der Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe keine Atemwegsbeschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 75 %. 25 % der Patienten aus Europa aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufzeigten, statistisch signifikant bei 82,86 % (95 %- KI = [0,0464; 0,6328]).

Tabelle 4-774: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,316	0,196-0,51	<0,0001
Region Europa vs. Nordamerika	0,37	0,177-0,777	0,0086

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-774 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa, aus der Studie ARC003 auf. Es konnte ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0086).

Tabelle 4-775: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		302	100			
	Ja	62 (20,53)	57 (57)	-0,3647 (-0,4679- -0,2615)	0,1949 (0,1201- 0,3164)	0,3602 (0,2723- 0,4764)
	Nein	240 (79,47)	43 (43)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-775 wird der Anteil der Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 dargestellt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwies. 79,47 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe zeigten keine Magen-Darm-Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 43 %. 57 % der Patienten aus Nordamerika zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Magen-Darm-Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 63,98 % reduziert (95 %- KI = [0,2723; 0,4764]).

Tabelle 4-776: Anteil der Patienten aus Europa, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		70	24			
	Ja	6 (8,57)	10 (41,67)	-0,3310 (-0,5052- -0,1567)	0,1313 (0,0409- 0,4211)	0,2057 (0,0837- 0,5058)
	Nein	64 (91,43)	14 (58,33)			
	p*	0,0006		0,9683		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-776 wird der Anteil der Patienten aus Europa in der Studie ARC003 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Magen-Darm-Beschwerden, unabhängig von der Dosis, in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich bei 91,43 % der Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe keine Magen-Darm-Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 58,33 %, 41,67 % der Patienten aus Europa aus dieser Gruppe wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden auf. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Magen-Darm-Beschwerden aufzeigten, statistisch signifikant bei 79,43 % (95 %- KI = [0,0837; 0,5058]).

Tabelle 4-777: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,184	0,117-0,287	<0,0001
Region Europa vs. Nordamerika	0,437	0,236-0,809	0,0084
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-777 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa, aus der Studie ARC003 dar. Es konnte ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0084).

Tabelle 4-778: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		302	100			
	Ja	10 (3,31)	16 (16,00)	-0,1269 (-0,1825- -0,0713)	0,1798 (0,0787- 0,4109)	0,2070 (0,0971- 0,4412)
	Nein	292 (96,69)	84 (84,00)			
	p*	<0,0001		0,281		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)						

***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-778 wird der Anteil der Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bezüglich kardiovaskulärer oder neurologischer Beschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich bei 96,69 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 84 %. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Magen-Darm-Beschwerden aufzeigten, statistisch signifikant um 79,3 % (95 %- KI = [0,0971; 0,4412]).

Tabelle 4-779: Anteil der Patienten aus Europa, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		70	24			
	Ja	0 (0,00)	1 (4,17)	-0,0417 (-0,0892-0,0059)	-	0,117 (0,005-2,78)
	Nein	70 (100)	23 (95,83)			
	p*	0,2553		0,0686		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-779 stellt den Anteil der Patienten aus Europa in der Studie ARC003 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Kein Patient aus Europa aus der AR101-Gruppe zeigte kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe zeigten 4,17 % der Patienten aus Europa kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden. Hierbei war kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zu erkennen.

Tabelle 4-780: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,169	0,075-0,383	<0,0001
Region Europa vs. Nordamerika	0,146	0,019-1,101	0,0620
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-780 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa, aus der Studie ARC003 auf. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-781: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		302	100			
	Ja	35 (11,59)	33 (33,00)	-0,2141 (-0,2989- -0,1293)	0,2661 (0,1542- 0,4594)	0,3512 (0,2311- 0,5336)
	Nein	267 (88,41)	67 (67,00)			
	p*	<0,0001		0,9065		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-781 wird der Anteil der Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich keine Hautbeschwerden bei 88,41 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 67 %. 33 % der Patienten aus Nordamerika aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten aus dem AR101-Arm, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen

Schweregrad hinsichtlich der Hautbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 64,88 % reduziert (95 %- KI = [0,2311; 0,5336]).

Tabelle 4-782: Anteil der Patienten aus Europa, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		70	24			
	Ja	3 (4,29)	5 (20,83)	-0.1655 (-0,2948- -0,0361)	0,1701 (0,0372- 0,7774)	0,2057 (0,0531- 0,7969)
	Nein	67 (95,71)	19 (79,17)			
	p*	0,024		0,5727		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-782 zeigt den Anteil der Patienten aus Europa in der Studie ARC003, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden dosisunabhängig in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Bei 95,71 % der Patienten aus Europa aus dem AR101-Arm zeigten sich keine Hautbeschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 79,17 %. D.h., dass 20,83 % der Patienten aus Europa aus dieser Gruppe einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden aufwiesen. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Hautbeschwerden aufzeigte, statistisch signifikant bei 79,43 % (95 %- KI = [0,0531; 0,7969]).

Tabelle 4-783: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,253	0,151-0,421	<0,0001
Region Europa vs. Nordamerika	0,433	0,197-0,951	0,0371

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-783 werden die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa, aus der Studie ARC003 dargestellt. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-784: Maximaler Schweregrad bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	217 (83,80)	68 (64,80)	204 (78,80)	46 (43,80)	250 (96,50)	93 (88,60)	230 (88,80)	72 (68,60)
Mild (1)	36 (13,90)	25 (23,80)	39 (15,10)	22 (21,00)	8 (3,10)	6 (5,70)	25 (9,70)	23 (21,90)
Moderat (2)	5 (1,90)	12 (11,40)	14 (5,40)	34 (32,40)	1 (0,40)	6 (5,70)	3 (1,20)	8 (7,60)
Schwer (3)	1 (0,40)	0 (0)	2 (0,80)	3 (2,90)	0 (0)	0 (0)	1 (0,40)	2 (1,90)
Summe	259 (100)	105 (100)	259 (100)	105 (100)	259 (100)	105 (100)	259 (100)	105 (100)

Quelle: (143)

Die Tabelle 4-784 zeigt den maximalen Schweregrad bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dosisunabhängig über alle Stufen in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen. Bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe wiesen 83,8 % keine Atembeschwerden auf. 13,9 % zeigten milde Symptome, 1,9 % moderate und ein Patient schwere Symptome hinsichtlich Atembeschwerden. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 ohne Atembeschwerden bei 64,8 %, 23,80 % wiesen milde sowie 11,4 % moderate Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. In Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden zeigten 78,8 % der Patienten aus dem AR101-Arm mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 keine Symptome, 15,1 % milde Symptome,5,4 % moderate Symptome und 0,8 % der Patient schwere Symptome. Im Placebo-Arm wiesen 43,80 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 21 % milde, 32,4 % moderate und 2,9 % schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 96,5 % der Patienten aus der AR101-Gruppe mit Nachbeobachtung in der Studie aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden. 3,1 % der Patienten zeigten milde und ein Patient moderate Symptome bezüglich dieser Systemorganklasse auf. In der Placebo-Gruppe stellten sich bei 88,6 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren heraus, bei 5,7 % milde sowie moderate Beschwerden. In Bezug auf Hautsymptome konnten bei 88,8 % der Patienten aus dem AR101-Arm mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 keine Symptome, 9,7 % milde Symptome, 1,2 % moderate Symptome sowie bei einem Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 schwere Symptome nachgewiesen werden. 68,6 % der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus dem Placebo-Arm zeigten keine Hautsymptome, 21,9 % milde, 7,6 % moderate und 1,9 % schwere Symptome.

Tabelle 4-785: Maximaler Schweregrad bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	102 (90,30)	14 (73,70)	100 (88,50)	11 (57,90)	112 (99,10)	14 (73,70)	104 (92,00)	14 (73,70)
Mild (1)	10 (8,80)	2 (10,50)	9 (8,00)	3 (15,80)	0 (0)	4 (21,10)	6 (5,30)	2 (10,50)
Moderat (2)	1 (0,90)	2 (10,50)	4 (3,50)	4 (21,10)	1 (0,90)	0 (0)	3 (2,70)	2 (10,50)
Schwer (3)	0 (0)	1 (5,30)	0 (0)	1 (5,30)	0 (0)	1 (5,30)	0 (0)	1 (5,30)
Summe	113 (100)	19 (100)	113 (100)	19 (100)	113 (100)	19 (100)	113 (100)	19 (100)

Quelle: (143)

In der Tabelle 4-785 wird der maximale Schweregrad bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 über alle Dosen hinweg in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen, dargestellt. Bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe zeigten 90,3 % keine Atembeschwerden, 8,8 % zeigten milde und ein Patient moderate Symptome hinsichtlich Atembeschweren auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 ohne Atembeschwerden bei 73,7 %. 2 Patienten wiesen milde sowie 2 Patienten moderate und ein Patient schwere Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. In Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden zeigten 88,5 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus dem AR101-Arm keine Symptome, 8 % milde Symptome und 3,5 % moderate Symptome auf. Im Placebo-Arm wiesen 57,9 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 15,8 % milde, 21,1 % moderate und en Patient schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 99,1 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe wiesen keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden auf, ein Patient zeigte moderate Symptome. In der Placebo-Gruppe wiesen 73,7 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren, 21,1 % milde und ein Patient schwere Symptome. In Bezug auf Hautsymptome wiesen 92 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus dem AR101-Arm keine Symptome, 5,3 % zeigten milde Symptome und 2,7 % der Patienten moderate Symptome. Aus dem Placebo-Arm zeigten 73,7 % der Patienten keine Hautsymptome, 10,5 % zeigten milde, 10,5 % moderate und ein Patient schwere Hautsymptome.

Tabelle 4-786: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		259	105			
	Ja	42 (16,22)	37 (35,24)	-0,1902 (-0,2837- -0,0967)	0,3557 (0,2117- 0,5978)	0,4602 (0,3149- 0,6725)
	Nein	217 (83,78)	68 (64,76)			
	p*	<0,0001		0,784		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-786 stellt den Anteil der Patienten in der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Atembeschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* zeigte. 83,78 % der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 zeigten dosisunabhängig keine Atembeschwerden auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 64,76 %, d. h. bei 35,24 % der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus dieser Gruppe konnte ein milder oder ein höherer maximaler Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden beobachtet werden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 53,98 % reduziert (95 %- KI = [0,3149; 0,6725]).

Tabelle 4-787: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		113	19			
	Ja	11 (9,73)	5 (26,32)	-0,1658 (-0,3244- -0,0072)	0,302 (0,0913- 0,9982)	0,3699 (0,1447- 0,9458)
	Nein	102 (90,27)	14 (73,68)			

	p*	0,0558	0,561		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)					

In der Tabelle 4-787 wird der Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in der Studie ARC003 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden dosisunabhängig in der Exit-*DBPCFC* gezeigt. Es zeigten sich bei 90,27 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe keine Atemwegsbeschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 73,68 %. 26,32 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufzeigten, statistisch signifikant bei 63,01 % (95 %- KI = [0,1447; 0,9458]).

Tabelle 4-788: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,347	0,215-0,559	<0,0001
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,584	0,323-1,055	0,0748
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-788 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, aus der Studie ARC003 auf. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden.

Tabelle 4-789: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		259	105			
	Ja	55 (21,24)	59 (56,19)	-0,3495 (-0,4547- -0,2444)	0,2102 (0,1291- 0,3421)	0,3779 (0,2831- 0,5046)
	Nein	204 (78,76)	46 (43,81)			
	p*	<0,0001		0,9998		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-789 wird der Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in der Studie ARC003 dargestellt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwies. 78,76 % der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe zeigten keine Magen-Darm-Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 43,81 %. 56,19 % der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden auf. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Magen-Darm-Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 62,21 % reduziert (95 %- KI = [0,2831; 0,5046]).

Tabelle 4-790: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		113	19			
	Ja	13 (11,50)	8 (42,11)	-0,3060 (-0,4838- -0,1283)	0,1788 (0,0608- 0,5256)	0,2732 (0,1311- 0,5695)
	Nein	100 (88,50)	11 (57,89)			
	p*	0,0028		0,9266		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test

**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-790 wird der Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in der Studie ARC003 dargestellt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Magen-Darm-Beschwerden, unabhängig von der Dosis, in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich bei 88,50 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe keine Magen-Darm-Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 57,89 %, 42,11 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus dieser Gruppe wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden auf. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Magen-Darm-Beschwerden aufzeigten, statistisch signifikant bei 72,68 % (95 %- KI = [0,1311; 0,5695]).

Tabelle 4-791: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,205	0,131-0,319	<0,0001
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,506	0,295-0,869	0,0135

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-791 zeigt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 und Europa, aus der Studie ARC003. Es konnte zwischen diesen Patientengruppen kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden.

Tabelle 4-792: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		259	105			
	Ja	9 (3,47)	12 (11,43)	-0,0795 (-0,1324- -0,0267)	0,279 (0,1138- 0,6838)	0,3041 (0,1321- 0,7001)
	Nein	250 (96,53)	93 (88,57)			
	p*	0,0032		0,0351		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-792 wird der Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in der Studie ARC003 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bezüglich kardiovaskulärer oder neurologischer Beschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich bei 96,53 % der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 88,57 %. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Magen-Darm-Beschwerden aufzeigten, statistisch signifikant um 69,59 % reduziert (95 %- KI = [0,1321; 0,7001]).

Tabelle 4-793: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		113	19			
	Ja	1 (0,88)	5 (26,32)	-0,2543 (-0,3555- -0,1531)	0,025 (0,0027- 0,2297)	0,0336 (0,0042- 0,2722)
	Nein	112 (99,12)	14 (73,68)			
	p*	0,0002		0,891		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen

Quelle: (143)

Die Tabelle 4-793 stellt den Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in der Studie ARC003 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* aufwies. 99,12 % der ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe waren es 73,68 %. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko im Vergleich bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Magen-Darm-Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 96,64 % reduziert (95 %- KI = [0,0042; 0,2722]).

Tabelle 4-794: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,171	0,075-0,391	<0,0001
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	1,093	0,416-2,872	0,8575
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-794 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, aus der Studie ARC003 auf. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-795: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***

Symptomschwere ≥ Mild		259	105			
	Ja	29 (11,20)	33 (31,43)	-0,2023 (-0,2876- -0,1171)	0,2751 (0,1564- 0,4839)	0,3563 (0,2284- 0,5556)
	Nein	230 (88,80)	72 (68,57)			
	p*	<0,0001		0,8626		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-795 wird der Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in der Studie ARC003 dargestellt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich keine Hautbeschwerden bei 88,8 % der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 68,57 %. 31,42 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus dieser Gruppe wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten aus dem AR101-Arm, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Hautbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 64,37 % reduziert (95 %- KI = [0,2284; 0,5556]).

Tabelle 4-796: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		113	19			
	Ja	9 (7,96)	5 (26,32)	-0,1835 (-0,3332- -0,0339)	0,2423 (0,071- 0,8268)	0,3027 (0,1137- 0,8058)
	Nein	104 (92,04)	14 (73,68)			
	p*	0,0312		0,631		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-796 zeigt den Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in der Studie ARC003, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen

Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden dosisunabhängig in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Bei 92,04 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus dem AR101-Arm zeigten sich keine Hautbeschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 73,68 %, d.h. 26,32 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus dieser Gruppe wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden auf. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Hautbeschwerden aufzeigte, statistisch signifikant bei 69,73 % (95 %- KI = [0,1137; 0,8058]).

Tabelle 4-797: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,269	0,161-0,45	<0,0001
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,716	0,378-1,354	0,3038
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-797 werden die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, aus der Studie ARC003 gezeigt. zwischen diesen Patientengruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-798: Maximaler Schweregrad bei den Patienten mit Asthma bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	171 (86,40)	41 (63,10)	161 (81,30)	32 (49,20)	194 (98,00)	57 (87,70)	180 (90,90)	43 (66,20)
Mild (1)	22 (11,10)	15 (23,10)	28 (14,10)	11 (16,90)	4 (2,00)	3 (4,60)	15 (7,60)	15 (23,10)
Moderat (2)	4 (2,00)	8 (12,30)	8 (4,00)	20 (30,80)	0 (0)	4 (6,20)	2 (1,00)	5 (7,70)
Schwer (3)	1 (0,50)	1 (1,50)	1 (0,50)	2 (3,10)	0 (0)	1 (1,50)	1 (0,50)	2 (3,10)
Summe	198 (100)	65 (100)	198 (100)	65 (100)	198 (100)	65 (100)	198 (100)	65 (100)

Quelle: (143)

Die Tabelle 4-798 zeigt den maximalen Schweregrad bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma über alle Dosen hinweg in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen. Bei den Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe wiesen 86,4 % keine Atembeschwerden auf, 11,1 % zeigten milde, 2 % moderate sowie ein Patient schwere Symptome hinsichtlich Atembeschwerden. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welche Asthma hatten, ohne Atembeschwerden bei 63,1 %. 23,1 % wiesen milde, 12,3 % moderate und ein Patient schwere Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. Hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden zeigten 81,3 % der Patienten aus dem AR101-Arm mit Asthma keine Symptome, 14,1 % milde Symptome,4 % moderate Symptome und ein Patient schwere Symptome auf. Im Placebo-Arm wiesen 49,2 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 16,9 % milde, 30,8 % moderate und 3,1 % schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 98 % der Patienten aus der AR101-Gruppe mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, 2 % der Patienten zeigten milde Symptome bezüglich dieser Systemorganklasse. In der Placebo-Gruppe stellten sich bei 87,7 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren heraus, bei 4,6 % milde, bei 6,2 % moderate sowie bei einem Patienten schwere Symptome. In Bezug auf Hautsymptome konnten bei 90,9 % der Patienten aus dem AR101-Arm mit Asthma keine Symptome, 7,6 % milde Symptome, 1 % moderate Symptome sowie bei einem Patienten mit Asthma schwere Symptome nachgewiesen werden. 66,2 % der Patienten mit Asthma aus dem Placebo-Arm zeigten keine Hautsymptome, 23,1 % zeigten milde, 7,7 % moderate und 3,1 % zeigten schwere Symptome.

Tabelle 4-799: Maximaler Schweregrad bei den Patienten ohne Asthma bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	148 (85,10)	41 (69,50)	143 (82,20)	25 (42,40)	168 (96,60)	50 (84,70)	154 (88,50)	43 (72,90)
Mild (1)	24 (13,80)	12 (20,30)	20 (11,50)	14 (23,70)	4 (2,30)	7 (11,90)	16 (9,20)	10 (16,90)
Moderat (2)	2 (1,10)	6 (10,20)	10 (5,70)	18 (30,50)	2 (1,10)	2 (3,40)	4 (2,30)	5 (8,50)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	1 (0,60)	2 (3,40)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,70)
Summe	174 (100)	59 (100)	174 (100)	59 (100)	174 (100)	59 (100)	174 (100)	59 (100)

Quelle: (143)

In der Tabelle 4-799 wird der maximale Schweregrad bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma dosisunabhängig in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen, dargestellt. Bei den Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten 85,1 % keine Atembeschwerden, 13,8 % zeigten milde und 2 Patienten moderate Symptome hinsichtlich Atembeschweren. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welche kein Asthma hatte, ohne Atembeschwerden bei 69,50 %. 20,30 % der Patienten wiesen milde sowie 10,2 % moderate Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. Hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden zeigten 82,2 % der Patienten ohne Asthma aus dem AR101-Arm keine Symptome, 11,5 % milde Symptome, 5,7 % moderate Symptome und ein Patient schwere Symptome auf. Im Placebo-Arm wiesen 42,4 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 23,7 % milde, 30,5 % moderate und 2 Patienten schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 96,6 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe wiesen keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden auf, 2,3 % zeigten milde und 2 Patienten moderate Symptome. In der Placebo-Gruppe wiesen 84,7 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, 11,9 % milde und 2 Patienten schwere Symptome auf. In Bezug auf Hautsymptome wiesen 88,5 % der Patienten ohne Asthma aus dem AR101-Arm keine Symptome, 9,2 % zeigten milde Symptome und 2,3 % der Patienten moderate Symptome. Aus dem Placebo-Arm zeigten 72,9 % der Patienten keine Hautsymptome, 16,9 % zeigten milde, 8,5 % moderate und ein Patient schwere Hautsymptome.

Tabelle 4-800: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		198	65			
	Ja	27 (13,64)	24 (36,92)	-0,2329 (-0,3436- -0,1221)	0,2697 (0,1413- 0,5151)	0,3693 (0,2301- 0,5927)
	Nein	171 (86,36)	41 (63,08)			
	p*	<0,0001		0,9084		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-800 stellt den Anteil der Patienten in der Studie ARC003 mit Asthma dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Atembeschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* zeigte. 86,36 % der Patienten mit Asthma zeigten dosisunabhängig keine Atembeschwerden auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 63,08 %, d. h. bei 36,92 % der Patienten mit Asthma aus dieser Gruppe konnte ein milder oder ein höherer maximaler Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden beobachtet werden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 63,07 % reduziert (95 %- KI = [0,2301; 0,5927]).

Tabelle 4-801: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		174	59			
	Ja	26 (14,94)	18 (30,51)	-0,1557 (-0,2712- -0,0401)	0,4002 (0,2- 0,8005)	0,4898 (0,2902- 0,8267)
	Nein	148 (85,06)	41 (69,49)			
	p*	0,0083		0,5344		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-801 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden dosisunabhängig in der Exit-*DBPCFC* gezeigt. Es zeigten sich bei 85,06 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe keine Atemwegsbeschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 69,49 %. 30,51 % der Patienten ohne Asthma aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 51,02 % (95 %- KI = [0,2902; 0,8267]).

Tabelle 4-802: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,324	0,202-0,52	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0,958	0,605-1,517	0,8562
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-802 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma, aus der Studie ARC003 auf. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden.

Tabelle 4-803: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		198	65			
	Ja	37 (18,69)	33 (50,77)	-0,3208 (-0,4446- -0,197)	0,2228 (0,1219- 0,4075)	0,3681 (0,2526- 0,5363)
	Nein	161 (81,31)	32 (49,23)			
	p*	<0,0001		0,9948		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-803 wird der Anteil der Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwies. 81,31 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten keine Magen-Darm-Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 49,23 %. 50,77 % der Patienten mit Asthma wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden auf. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Magen-Darm-Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 63,19 % reduziert (95 %- KI = [0,2526; 0,5363]).

Tabelle 4-804: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		174	59			
	Ja	31 (17,82)	34 (57,63)	-0,3981 (-0,5305- -0,2657)	0,1594 (0,0835- 0,3041)	0,3092 (0,2100- 0,4552)
	Nein	143 (82,18)	25 (42,37)			
	p*	<0,0001		0,9998		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-804 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003 dargestellt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Magen-Darm-Beschwerden, unabhängig von der Dosis, in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich bei 82,18 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe keine Magen-Darm-Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 42,37 %, d.h. bei 57,63 % der Patienten ohne Asthma aus dieser Gruppe wurde ein milder oder höherer maximaler Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden nachgewiesen. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Magen-Darm-Beschwerden aufzeigten, statistisch signifikant bei 69,08 % (95 %- KI = [0,2100; 0,4552]).

Tabelle 4-805: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,19	0,123-0,296	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	1,063	0,697-1,622	0,7769
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-805 zeigt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma, aus der Studie ARC003. Es konnte zwischen diesen Patientengruppen kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden.

Tabelle 4-806: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		198	65			
	Ja	4 (2,02)	8 (12,31)	-0,1029 (-0,1613-	0,1469 (0,0427-	0,1641 (0,0511-

	Nein	194 (97,98)	57 (87,69)	-0,0444)	0,5056)	0,5273)
	p*	0,002		0,1599		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-806 wird der Anteil der Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bezüglich kardiovaskulärer oder neurologischer Beschwerden dosisunabhängig in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich bei 97,98 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 87,69 %. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Magen-Darm-Beschwerden aufzeigten, statistisch signifikant um 83,59 % reduziert (95 %- KI = [0,0511; 0,5273]).

Tabelle 4-807: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		174	59			
	Ja	6 (3,45)	9 (15,25)	-0,1181 (-0,1905- -0,0456)	0,1984 (0,0674- 0,5844)	0,2261 (0,0840- 0,6083)
	Nein	168 (96,55)	50 (84,75)			
	p*	0,0034		0,2696		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-807 stellt den Anteil der Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* aufwies. 96,55 % der ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe waren es 84,75 %. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde das relative

Risiko im Vergleich bei den Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Magen-Darm-Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 77,39 % reduziert (95 %- KI = [0,0840; 0,6083]).

Tabelle 4-808: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,174	0,077-0,391	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	1,444	0,65-3,208	0,3671
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-808 zeigt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma, aus der Studie ARC003. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-809: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		198	65			
	Ja	18 (9,09)	22 (33,85)	-0,2476 (-0,3482- -0,1469)	0,1955 (0,0965- 0,396)	0,2686 (0,1540- 0,4685)
	Nein	180 (90,91)	43 (66,15)			
	p*	<0,0001		0,953		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-809 wird der Anteil der Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 dargestellt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich keine Hautbeschwerden bei 90,91 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der

Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 66,15 %. 33,85 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Asthma aus dieser Gruppe wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden auf. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten aus dem AR101-Arm, welche dosisunabhängig in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Hautbeschwerden aufzeigten, statistisch signifikant um 73,14 % reduziert (95 %- KI = [0,1540; 0,4685]).

Tabelle 4-810: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		174	59			
	Ja	20 (11,49)	16 (27,12)	-0,1562 (-0,2630- -0,0495)	0,3490 (0,1667- 0,7310)	0,4239 (0,2356- 0,7626)
	Nein	154 (88,51)	43 (72,88)			
	p*	0,0041		0,5398		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-810 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden über alle Dosen hinweg in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Bei 88,51 % der Patienten ohne Asthma aus dem AR101-Arm zeigten sich keine Hautbeschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 72,88 %, d.h. 27,12 % der Patienten ohne Asthma aus dieser Gruppe wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden auf. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Hautbeschwerden aufzeigte, statistisch signifikant bei 57,61 % (95 %- KI = [0,2356; 0,7626]).

Tabelle 4-811: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und Patienten ohne Asthma (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,257	0,155-0,428	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	1,01	0,609-1,673	0,9702
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-811 werden die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma, aus der Studie ARC003 gezeigt. Zwischen diesen Patientengruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-DBPCFC, insgesamt und nach Systemorganklasse in der Studie ARC003

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-812: Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101	Placebo
Keine (0)	172 (72,27)	13 (14,61)
Mild (1)	29 (12,18)	31 (34,83)
Moderat (2)	31 (13,03)	42 (47,19)
Schwer (3)	6 (2,52)	3 (3,37)
Summe	238 (100)	89 (100)
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-812 stellt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 in Bezug auf die Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* dar, wobei nur die Patienten zwischen 4 - 11 Jahren betrachtet wurden. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 72,27 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe keine Symptome auf, 12,18 % maximal milde Symptome, 13,03 % maximal moderate Symptome und 2,52 % der Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren zeigten maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten 14,61 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren keine Symptome. 34,83 % der Patienten zeigten maximal milde Symptome, 47,19 % maximal moderate

Symptome und 3,37 % der Patienten in der Placebo-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren zeigten maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-813: Anteil der Patienten in der Altersgruppe 4 - 11 Jahre, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		238	89			
	Ja	66 (27,73)	76 (85,39)	-0,5766 (-0,6973- -0,4559)	0,0656 (0,0342- 0,1261)	0,3247 (0,26- 0,4056)
	Nein	172 (72,27)	13 (14,61)			
	p*	<0,0001		1,000		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-813 werden die Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 dargestellt, welche milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufweisen. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen die 100 mg des Erdnussproteins. 27,73 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten milde Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*, 72,27 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten diese nicht. In der Placebo-Gruppe zeigten 85,39 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. Die relative Risikoreduktion im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 67,53 % (95 %-KI = [0,26; 0,4056]).

Tabelle 4-814: Anteil der Patienten in der Altersgruppe 4 - 11 Jahre, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere		238	89			

≥ Moderat	Ja	37 (15,55)	45 (50,56)	-0,3502 (-0,4557- -0,2446)	0,18 (0,1045- 0,31)	0,3075 (0,2144- 0,4409)
	Nein	201 (84,45)	44 (49,44)			
	p*	<0,0001		0,9998		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-814 zeigt die Patienten aus der Studie ARC003 zwischen 4 - 11 Jahren, bei welchen moderate Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* beobachtet wurden. Kein Patient aus beiden Behandlungsarmen tolerierte zu Beginn der Studie 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 15,55 % der Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren moderate Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein, die anderen 84,45 % der Patienten zeigten diese nicht. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein aufwies, bei 50,56 %. Die relative Risikoreduktion im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen sank bei den Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren, welche bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* aufzeigten, statistisch signifikant um 69,25 % (95 %- KI = [0,2144; 0,4409]).

Tabelle 4-815: Anteil der Patienten in der Altersgruppe 4 - 11 Jahre, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		238	89			
	Ja	6 (2,52)	3 (3,37)	-0,0085 (-0,0483- 0,0313)	0,7414 (0,1814- 3,0300)	0,7479 (0,1911- 2,9266)
	Nein	232 (97,48)	86 (96,63)			
	p*	0,7084		0,0002		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-815 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 dargestellt, welcher Symptome des schweren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufweist. Zu Beginn der Studie tolerierte

kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 2,52 % der Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 3,37 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag das relative Risiko bei den Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren, welche bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren, maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 25,21 % (95 %- KI = [0,1911; 2,9266]).

Tabelle 4-816: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	86 (64,18)	2 (5,71)
Mild (1)	19 (14,18)	17 (48,57)
Moderat (2)	22 (16,42)	14 (40,00)
Schwer (3)	7 (5,22)	2 (5,71)
Summe	134 (100)	35 (100)
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-816 stellt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 zwischen 12 - 17 Jahren in Bezug auf die maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* dar. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 64,18 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe keine Symptome auf, 14,18 % maximal milde Symptome, 16,42 % maximal moderate Symptome und 5,22 % der Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren zeigten maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten 5,71 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren keine Symptome. 48,57 % der Patienten zeigten maximal milde Symptome, 40,00 % maximal moderate Symptome und 5,71 % der Patienten in der Placebo-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren zeigten maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-817: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***

Symptomschwere ≥ Mild		134	35			
	Ja	48 (35,82)	33 (94,29)	-0,5846 (-0,7705- -0,3988)	0,0338 (0,0078- 0,1472)	0,3799 (0,2986- 0,4834)
	Nein	86 (64,18)	2 (5,71)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-817 werden die Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 dargestellt, welche milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufweisen. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen die 100 mg Erdnussprotein. 35,82 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten einen maximal milden Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe zeigten 94,29 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* auf. Die relative Risikoreduktion im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 62,01 % (95 %- KI = [0,2986; 0,4834]).

Tabelle 4-818: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		134	35			
	Ja	29 (21,64)	16 (45,71)	-0,2407 (-0,4052- -0,0763)	0,328 (0,1501- 0,7168)	0,4734 (0,2918- 0,7680)
	Nein	105 (78,36)	19 (54,29)			
	p*	0,0057		0,8438		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-818 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003, welcher Symptome des moderaten oder eines schweren, maximalen Schweregrads

bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufweist. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 21,64 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren ein moderater oder schwerer, maximaler Schweregrades bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein, 78,36 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten maximal den milden Schweregrad. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten mit mindestens moderaten Schweregrad bei 45,71 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag das relative Risiko bei den Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren, welche bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren, maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 52,64 % (95 %- KI = [0,2918; 0,7680]).

Tabelle 4-819: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		134	35			
	Ja	7 (5,22)	2 (5,71)	-0,0049 (-0,0884-0,0786)	0,9094 (0,1804-4,5839)	0,9142 (0,1986-4,2083)
	Nein	127 (94,78)	33 (94,29)			
	p*	1,000		0,0177		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-819 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen, in der Studie ARC003 dargestellt. 5,22 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten einen schweren maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 5,71 %. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-820: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC003)

Maximale Symptomschwere	p-Wert	Interaktionstest nach Alter
Mild (1)	<0,0001	0,0455
Moderat (2)	<0,0001	0,3556
Schwer (3)	0,6986	0,1465
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-820 zeigt die den Interaktionstest bezüglich der Operationalisierung der maximalen Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Altersgruppen in der Studie ARC003. Es konnte hierbei ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt bei dem milden Schweregrad in den Altersgruppen festgestellt werden (p = 0,0455).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-821: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	116 (70,73)	1 (2,08)
Mild (1)	19 (11,59)	21 (43,75)
Moderat (2)	23 (14,02)	24 (50)
Schwer (3)	6 (3,66)	2 (4,17)
Summe	164 (100)	48 (100)
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-821 stellt die Ergebnisse der weiblichen Patienten aus der Studie ARC003 in Bezug auf die maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* dar. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 70,73 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome auf, 11,59 % maximal milde Symptome, 14,02 % maximal moderate Symptome und 3,66 % der weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe zeigten maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten 2,08 % der weiblichen Patienten keine Symptome. 43,75 % der Patienten zeigten maximal milde Symptome, 50 % maximal moderate Symptome und 4,17 % der weiblichen Patienten in der Placebo-Gruppe zeigten maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-822: Anteil der weiblichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		164	48			
	Ja	48 (29,27)	47 (97,92)	-0,6865 (-0,8464- -0,5265)	0,0088 (0,0012- 0,0656)	0,2989 (0,2348- 0,3805)
	Nein	116 (70,73)	1 (2,08)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-822 werden die weiblichen Patienten aus der Studie ARC003 dargestellt, welche milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufweisen. 70,73 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten keine Symptome bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 2,08 %. Dementsprechend wurden bei 97,92 % der weiblichen Patienten aus der Placebo-Gruppe milde Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* festgestellt. Die relative Risikoreduktion im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 70,11 % (95 %- KI = [0,2348; 0,3805]).

Tabelle 4-823: Anteil der weiblichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		164	48			
	Ja	29 (17,68)	26 (54,17)	-0,3648 (-0,5058- -0,2239)	0,1818 (0,0907- 0,3643)	0,3265 (0,2144- 0,4971)
	Nein	135 (82,32)	22 (45,83)			
	p*	<0,0001		0,9975		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-823 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten in der Studie ARC003, welcher Symptome des moderaten oder eines schweren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufweist. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 17,68 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe ein moderater oder schwerer, maximaler Schweregrade bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten mit mindestens einem moderaten Schweregrad bei 54,17 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag das relative Risiko bei den weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg oder weniger in der Exit-

DBPCFC einen schweren, maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 67,35 % (95 %- KI = [0,2144; 0,4971]).

Tabelle 4-824: Anteil der weiblichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		164	48			
	Ja	6 (3,66)	2 (4,17)	-0,0051 (-0,0664-0,0562)	0,8734 (0,1705-4,4741)	0,8780 (0,1831-4,2106)
	Nein	158 (96,34)	46 (95,83)			
	p*	1		0,0054		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-824 wird der Anteil der weiblichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen, in der Studie ARC003 gezeigt. 3,66 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten einen schweren maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 4,17 %. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-825: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	142 (68,27)	14 (18,42)
Mild (1)	29 (13,94)	27 (35,53)
Moderat (2)	30 (14,42)	32 (42,11)
Schwer (3)	7 (3,37)	3 (3,95)
Summe	208 (100)	76 (100)
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-825 stellt die Ergebnisse der männlichen Patienten aus der Studie ARC003 in Bezug auf die maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*

dar. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 68,27 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome auf, 13,94 % maximal milde Symptome, 14,42 % maximal moderate Symptome und 3,37 % der männlichen Patienten in der AR101-Gruppe zeigten maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten 18,42 % der männlichen Patienten keine Symptome. 35,53 % der männlichen Patienten zeigten maximal milde Symptome, 42,11 % maximal moderate Symptome und 3,95 % der männlichen Patienten in der Placebo-Gruppe zeigten maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-826: Anteil der männlichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		208	76			
	Ja	66 (31,73)	62 (81,58)	-0,4985 (-0,6292- -0,3678)	0,1050 (0,0548- 0,2009)	0,3890 (0,3102- 0,4877)
	Nein	142 (68,27)	14 (18,42)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-826 werden die männlichen Patienten aus der Studie ARC003 dargestellt, welche milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufweisen. 68,27 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten keine Symptome bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 18,42 %. Dementsprechend wurden bei 81,58 % der männlichen Patienten aus der Placebo-Gruppe milde Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* festgestellt. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 61,1 % (95 %- KI = [0,3102; 0,4877]).

Tabelle 4-827: Anteil der männlichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		208	76			
	Ja	37 (17,79)	35 (46,05)	-0,2826 (-0,3969- -0,1684)	0,2535 (0,1427- 0,4501)	0,3863 (0,2641- 0,5650)
	Nein	171 (82,21)	41 (53,95)			
	p*	<0,0001		0,9843		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-827 zeigt den Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC003, welcher Symptome des moderaten oder eines schweren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufweist. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 17,79 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe ein moderater oder schwerer, maximaler Schweregrade bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der männlichen Patienten mit einem moderaten oder schwereren, maximalen Schweregrad bei 46,05 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag das relative Risiko bei den männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren, maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 61,37 % (95 %- KI = [0,2641; 0,5650]).

Tabelle 4-828: Anteil der männlichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		208	76			
	Ja	7 (3,37)	3 (3,95)	-0,0058 (-0,0542- 0,0426)	0,8474 (0,2135- 3,3643)	0,8526 (0,2262- 3,2131)
	Nein	201 (96,63)	73 (96,05)			
	p*	0,7303		0,0007		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-828 wird der Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC003 dargestellt, welcher Symptome des schweren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufweist. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei

3,37 % der männlichen Patienten in der AR101-Gruppe Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe war dieser Anteil bei 3,95 %. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Gruppen vor.

Tabelle 4-829: Behandlungseffekte Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC003)

Maximale Symptomschwere	p-Wert	Interaktionstest nach Geschlecht
Mild (1)	<0,0001	0,5921
Moderat (2)	<0,0001	0,6151
Schwer (3)	0,7759	0,8713
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-829 zeigt die den Interaktionstest bezüglich der Operationalisierung der maximalen Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten aus der Studie ARC003. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt konnte zwischen den Patientengruppen hinsichtlich der Schweregrade festgestellt werden.

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-830: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	207 (68,54)	11 (11)
Mild (1)	42 (13,91)	38 (38)
Moderat (2)	45 (14,90)	46 (46)
Schwer (3)	8 (2,65)	5 (5)
Summe	302 (100)	100 (100)
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-830 stellt die Ergebnisse der Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 in Bezug auf die maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* dar. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 68,54 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe keine Symptome auf, 13,91 % maximal milde Symptome, 14,90 % maximal moderate Symptome und 2,65 % der Patienten in der AR101-Gruppe zeigten maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten 11 % der Patienten aus Nordamerika keine Symptome. 38 % der Patienten zeigten maximal milde Symptome, 46 % maximal moderate

Symptome und 5 % der Patienten aus Nordamerika in der Placebo-Gruppe zeigten maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-831: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		302	100			
	Ja	95 (31,46)	89 (89)	-0,5754 (-0,6881- -0,4628)	0,0567 (0,0290- 0,1111)	0,3534 (0,2952- 0,4232)
	Nein	207 (68,54)	11 (11)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-831 werden die Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 dargestellt, welche milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufweisen. 68,54 % der Patienten aus der AR101-Gruppe aus Nordamerika zeigten keine Symptome bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 11 %. 89 % der Patienten aus Nordamerika aus der Placebo-Gruppe zeigten demnach milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. Bei den Patienten aus Nordamerika lag die relative Risikoreduktion im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen in der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 64,66 % (95 %- KI = [0,2952; 0,4232]).

Tabelle 4-832: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere		302	100			

≥ Moderat	Ja	53 (17,55)	51 (51)	-0,3345 (-0,4335- -0,2355)	0,2045 (0,1251- 0,3343)	0,3441 (0,2522- 0,4696)
	Nein	249 (82,45)	49 (49)			
	p*	<0,0001		0,9997		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-832 zeigt den Anteil der Patienten in der Studie ARC003 aus Nordamerika, welcher Symptome des moderaten oder eines schweren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufweist. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 17,55 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe ein moderater oder schwerer, maximaler Schweregrade bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 51 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen sank das relative Risiko bei den Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren, maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant auf 65,59 % (95 %- KI = [0,2522; 0,4696]).

Tabelle 4-833: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		302	100			
	Ja	8 (2,65)	5 (5)	-0,0235 (-0,0635- 0,0165)	0,5170 (0,1652- 1,6182)	0,5298 (0,1774- 1,5825)
	Nein	294 (97,35)	95 (95)			
	p*	0,3243		0,0005		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-833 wird der Anteil der Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 dargestellt, welcher Symptome des schweren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufweist. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 2,65 % der Patienten in der AR101-Gruppe und bei 5 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei 100 mg oder weniger

Erdnussprotein. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Gruppen vor.

Tabelle 4-834: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	51 (72,86)	4 (16,67)
Mild (1)	6 (8,57)	10 (41,67)
Moderat (2)	8 (11,43)	10 (41,67)
Schwer (3)	5 (7,14)	0 (0)
Summe	70 (100)	24 (100)
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-834 stellt die Ergebnisse der Patienten aus Europa in der Studie ARC003 in Bezug auf die maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* auf. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 72,86 % der Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe keine Symptome auf, 8,57 % maximal milde Symptome, 11,43 % maximal moderate Symptome und 7,14 % der Patienten in der AR101-Gruppe zeigten maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten 16,67 % der Patienten aus Europa keine Symptome. 41,67 % der Patienten zeigten maximal milde Symptome, 41,67 % maximal moderate Symptome und kein Patient aus Europa zeigte in der Placebo-Gruppe maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-835: Anteil der Patienten aus Europa, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		70	24			
	Ja	19 (27,14)	20 (83,33)	-0,5619 (-0,7903- -0,3335)	0,0745 (0,0225- 0,2463)	0,3257 (0,2133- 0,4974)
	Nein	51 (72,86)	4 (16,67)			
	p*	<0,0001		0,9998		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-835 werden die Patienten aus Europa in der Studie ARC003 dargestellt, welche milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufweisen. 72,86 % der Patienten aus der AR101-Gruppeaus Europa zeigten keine Symptome bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe waren es 16,67 % der Patienten, 83,33 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe aus Europa zeigten milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 67,43 % (95 %- KI = [0,2133; 0,4974]).

Tabelle 4-836: Anteil der Patienten aus Europa, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		70	24			
	Ja	13 (18,57)	10 (41,67)	-0,2310 (-0,4303- -0,0316)	0,3193 (0,1162- 0,8772)	0,4457 (0,2254- 0,8813)
	Nein	57 (81,43)	14 (58,33)			
	p*	0,0283		0,7720		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-836 zeigt den Anteil der Patienten in der Studie ARC003 aus Europa, welcher Symptome des moderaten oder eines schweren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufwies. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 18,57 % der Patienten aus Europa aus dem AR101-Arm ein moderater oder schwerer, maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 41,67 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen sank das relative Risiko bei den Patienten aus Europa aus der AR101-

Gruppe, welche bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren, maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant auf 55,43 % (95 %- KI = [0,2254; 0,8813]).

Tabelle 4-837: Anteil der Patienten aus Europa, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		70	24			
	Ja	5 (7,14)	0 (0,00)	0,0714 (-0,0326-0,1755)	-	3,873 (0,222-67,564)
	Nein	65 (92,86)	24 (100)			
	p*	0,3239		0,0050		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-837 wird der Anteil der Patienten aus Europa in der Studie ARC003 dargestellt, welcher Symptome des schweren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* zeigte. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 7,14 % der Patienten in der AR101-Gruppe und bei keinem Patienten aus der Placebo-Gruppe Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein. Es war kein signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen.

Tabelle 4-838: Behandlungseffekte Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC,* aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (ARC003)

Maximale Symptomschwere	p-Wert	Interaktionstest nach Region
Mild	<0,0001	0,3459
Moderat	<0,0001	0,7352
Schwer	0,7862	0,3363
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-838 zeigt den Interaktionstest bezüglich der Operationalisierung der maximalen Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC,* aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa aus der Studie ARC003. Es wurde hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Patientengruppen beobachtet.

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Tabelle 4-839: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	233 (89,96)	13 (12,38)
Mild (1)	25 (9,65)	41 (39,05)
Moderat (2)	1 (0,39)	48 (45,71)
Schwer (3)	0 (0)	3 (2,86)
Summe	259 (100)	105 (100)
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-839 stellt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf die maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* dar. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 89,96 % der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe keine Symptome auf, 9,65 % maximal milde Symptome, 0,39 % maximal moderate Symptome und kein Patient in der AR101-Gruppe zeigte maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten 12,38 % der Patienten mit Nachbeobachtung keine Symptome. 39,05 % der Patienten zeigten maximal milde Symptome, 45,71 % maximal moderate Symptome und 2,86 % der Patienten mit Nachbeobachtung in der Placebo-Gruppe zeigten maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-840: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		259	105			
	Ja	26 (10,04)	92 (87,62)	-0,7758 (-0,8819- -0,6697)	0,0158 (0,0078- 0,0320)	0,1146 (0,0790- 0,1661)
	Nein	233 (89,96)	13 (12,38)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-840 werden die Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dargestellt, welche milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufzeigten. 89,96 % der Patienten aus der AR101-Gruppe mit Nachbeobachtung zeigten keine Symptome bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe waren es 12,38 % der Patienten, somit zeigten 87,62 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Nachbeobachtung einen milden höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* an. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe mit Nachbeobachtung, welche bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 88,54 % (95 %- KI = [0,0790; 0,1661]).

Tabelle 4-841: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		259	105			
	Ja	1 (0,39)	51 (48,57)	-0,4819 (-0,5612- -0,4025)	0,0041 (0,0006- 0,0303)	0,0079 (0,0011- 0,0568)
	Nein	258 (99,61)	54 (51,43)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-841 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung, welcher Symptome des moderaten oder eines schweren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufwies. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 0,39 % der Patienten mit Nachbeobachtung aus dem AR101-Arm ein moderater oder schwerer, maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein. 99,61 % der Patienten aus dieser Gruppe wiesen maximal den milden Schweregrad nach. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten mit dem moderaten oder einem höheren maximalen Schweregrad bei 48,57 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen sank das relative Risiko bei den Patienten aus Europa aus der AR101-

Gruppe, welche bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren, maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant auf 99,21 % (95 %- KI = [0,0011; 0,0568]).

Tabelle 4-842: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		259	105			
	Ja	0 (0)	3 (2,86)	0,0286 (0,0081-0,0491)	-	0,058 (0,003-1,113)
	Nein	259 (100)	102 (97,14)			
	p*	0,0235		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-842 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Stude ARC004 dargestellt, welcher Symptome des schweren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich in der Exit-*DBPCFC* bei 2,86 % der Patienten aus der AR101-Gruppe und bei keinem Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Nachbeobachtung Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein. Dieser Behandlungseffekt stellte sich als statistisch nicht signifikant heraus.

Tabelle 4-843: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	25 (22,12)	2 (10,53)
Mild (1)	23 (20,35)	7 (36,84)
Moderat (2)	52 (46,02)	8 (42,11)
Schwer (3)	13 (11,5)	2 (10,53)
Summe	113 (100)	19 (100)
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-843 stellt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf die Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* dar. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 22,12 % der Patienten aus der AR101-Gruppe ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 keine Symptome auf, 20,35 % maximal milde Symptome, 46,02 % maximal moderate Symptome und 11,5 % der Patienten in der AR101-Gruppe zeigten maximal schwere Symptome auf. In der Placebo-Gruppe wurden bei 10,53 % der Patienten ohne Nachbeobachtung keine Symptome. 36,84 % der Patienten maximal milde Symptome, 42,11 % maximal moderate Symptome und 10,53 % der Patienten ohne Nachbeobachtung aus der Placebo-Gruppe maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC* festgestellt.

Tabelle 4-844: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		113	19			
	Ja	88 (77,88)	17 (89,47)	-0,1160 (-0,3120-0,0801)	0,4141 (0,0896-1,9144)	0,8704 (0,7249-1,0450)
	Nein	25 (22,12)	2 (10,53)			
	p*	0,3609		0,3230		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-844 werden die Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dargestellt, welche milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufzeigten. 22,12 % der Patienten aus der AR101-Gruppe ohne Nachbeobachtung zeigten keine Symptome bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe waren es 10,53 % der Patienten, somit zeigten 89,47 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe ohne Nachbeobachtung einen milden oder höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-845: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		113	19			
	Ja	65 (57,52)	10 (52,63)	0,0489 (-0,1918-0,2896)	1,2188 (0,4598-3,2302)	1,0929 (0,6934-1,7227)
	Nein	48 (42,48)	9 (47,37)			
	p*	0,6905		0,0429		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-845 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, welcher Symptome des moderaten oder eines schweren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufwies. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 57,52 % der Patienten ohne Nachbeobachtung aus dem AR101-Arm ein moderater oder schwerer, maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 52,63 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt wurde hierbei erkannt.

Tabelle 4-846: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		113	19			
	Ja	13 (11,50)	2 (10,53)	0,0098 (-0,1445-0,1640)	1,1050 (0,2287-5,3379)	1,0929 (0,2676-4,4638)
	Nein	100 (88,50)	17 (89,47)			
	p*	1		0,0618		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-846 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Stude ARC004 dargestellt, welcher Symptome des schweren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich in der Exit-*DBPCFC* bei 11,50 % der Patienten aus der AR101-Gruppe und bei 10,53 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe ohne Nachbeobachtung Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-847: Behandlungseffekte Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (ARC003)

Maximale Symptomschwere	p-Wert	Interaktionstest nach Nachbeobachtung
Mild (1)	<0,0001	<0,0001
Moderat (2)	<0,0001	<0,0001
Schwer (3)	0,1960	<0,0001
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-847 zeigt den Interaktionstest bezüglich der Operationalisierung der maximalen Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC003 an, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004. Die drei Schweregrade zeigten in Bezug auf diese Patientengruppen statistisch signifikante Effekte an (p <0,0001).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-848: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	124 (62,63)	10 (15,38)
Mild (1)	32 (16,16)	27 (41,54)
Moderat (2)	32 (16,16)	26 (40)
Schwer (3)	10 (5,05)	2 (3,08)
Summe	198 (100)	65 (100)
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-848 stellt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma in Bezug auf die maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* dar. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 62,3 % der Patienten aus der AR101-Gruppe mit Asthma keine Symptome, 16,16 % maximal milde Symptome, 16,16 % maximal moderate Symptome und 5,05 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten maximal schwere Symptome auf. In

der Placebo-Gruppe wurden bei 15,38 % der Patienten mit Asthma keine Symptome. 41,54 % der Patienten maximal milde Symptome, 40 % maximal moderate Symptome und 3,08 % der Patienten mit Asthma aus der Placebo-Gruppe maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC* beobachtet.

Tabelle 4-849: Anteil der Patienten mit Asthma, die 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		198	65			
	Ja	74 (37,37)	55 (84,62)	-0,4724 (-0,6125- -0,3324)	0,1085 (0,0521- 0,2258)	0,4417 (0,3588- 0,5438)
	Nein	124 (62,63)	10 (15,38)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-849 werden die Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma dargestellt, welche milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufzeigten. 62,63 % der Patienten aus der AR101-Gruppe mit Asthma zeigten keine Symptome bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe waren es 15,38 % der Patienten, somit zeigten 84,62 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Asthma einen milden oder höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen sank beiden Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma, welche einen milden oder höheren, maximalen Schweregrad aufzeigten, statistisch signifikant auf 55,83 % (95 %- KI = [0,3588; 0,5438]).

Tabelle 4-850: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***

Symptomschwere ≥ Moderat		198	65			
	Ja	42 (21,21)	28 (43,08)	-0,2186 (-0,3425- -0,0948)	0,3558 (0,1957- 0,6467)	0,4924 (0,3342- 0,7255)
	Nein	156 (78,79)	37 (56,92)			
	p*	0,0008		0,8472		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-850 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma, welcher Symptome des moderaten oder eines schweren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufwies. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 21,21 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm ein moderater oder schwerer, maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 43,08 %. Die relative Risikoreduktion im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003, welche einen milden oder höheren, maximalen Schweregrad aufzeigten, statistisch signifikant bei 50,76 % (95 %- KI = [0,3342; 0,7255]).

Tabelle 4-851: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		198	65			
	Ja	10 (5,05)	2 (3,08)	0,0197 (-0,0387- 0,0782)	1,6755 (0,3575- 7,8530)	1,6414 (0,3692- 7,2985)
	Nein	188 (94,95)	63 (96,92)			
	p*	0,4906		0,0004		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-851 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma in der Stude ARC004 dargestellt, welcher Symptome des schweren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich in der Exit-*DBPCFC* bei 5,05 % der Patienten aus der AR101-Gruppe Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein. Dieser Wert lag in der Placebo-Gruppe bei 3,08 % Hierbei war der Behandlungseffekt dieser Gruppen nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-852: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	134 (77,01)	5 (8,47)
Mild (1)	16 (9,20)	21 (35,59)
Moderat (2)	21 (12,07)	30 (50,85)
Schwer (3)	3 (1,72)	3 (5,08)
Summe	174 (100)	59 (100)
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-852 stellt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma in Bezug auf die maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* dar. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 77,01 % der Patienten aus der AR101-Gruppe ohne Asthma keine Symptome, 9,20 % maximal milde Symptome, 12,07 % maximal moderate Symptome und 1,72 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten maximal schwere Symptome auf. In der Placebo-Gruppe wurden bei 8,47 % der Patienten ohne Asthma keine Symptome, 35,59 % der Patienten maximal milde Symptome, 50,85 % maximal moderate Symptome und 5,08 % der Patienten ohne Asthma aus der Placebo-Gruppe maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC* festgestellt.

Tabelle 4-853: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		174	59			
	Ja	40 (22,99)	54 (91,53)	-0,6854 (-0,8302- -0,5405)	0,0276 (0,0104- 0,0738)	0,2512 (0,1893- 0,3333)
	Nein	134 (77,01)	5 (8,47)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-853 werden die Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma dargestellt, welche milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder

weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufzeigten. 77,01 % der Patienten aus der AR101-Gruppe mit Asthma zeigten keine Symptome bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe waren es 8,47 % der Patienten, 91,53 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe ohne Asthma einen milden oder höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen sank bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma, welche einen milden oder höheren, maximalen Schweregrad aufzeigten, statistisch signifikant um 74,88 % (95 %- KI = [0,1893; 0,3333]).

Tabelle 4-854: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		174	59			
	Ja	24 (13,79)	33 (55,93)	-0,4214 (-0,5483- -0,2945)	0,1261 (0,0645- 0,2465)	0,2466 (0,1596- 0,3810)
	Nein	150 (86,21)	26 (44,07)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-854 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma, welcher Symptome des moderaten oder eines schweren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufwies. In der Exit-*DBPCFC* wiesen 13,79 % der Patienten ohne Asthma aus dem AR101-Arm einen moderaten oder schwereren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 55,93 %. Die relative Risikoreduktion im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003, welche einen milden oder höheren, maximalen Schweregrad aufzeigten, statistisch signifikant bei 75,34 % (95 %- KI = [0,1596; 0,3810]).

Tabelle 4-855: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		174	59			
	Ja	3 (1,72)	3 (5,08)	-0,0336 (-0,0804-0,0132)	0,3275 (0,0643-1,6690)	0,3391 (0,0703-1,6345)
	Nein	171 (98,28)	56 (94,92)			
	p*	0,1889		0,0087		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-855 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma dargestellt, welcher Symptome des schweren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich in der Exit-*DBPCFC* bei 1,72 % der Patienten aus der AR101-Gruppe Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 5,08 % Hierbei war kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zu erkennen.

Tabelle 4-856: Behandlungseffekte Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC003)

Maximale Symptomschwere	p-Wert	Interaktionstest nach Asthma
Mild (1)	<0,0001	0,0201
Moderat (2)	<0,0001	0,5301
Schwer (3)	0,7749	0,2429
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-856 zeigt den Interaktionstest bezüglich der Operationalisierung der maximalen Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC003 an, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma. Der milde, maximale Schweregrad zeigte einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zwischen den Patientengruppen an (p = 0,0201).

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-857: Maximaler Schweregrad bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	230 (96,6)	66 (74,2)	232 (97,5)	51 (57,3)	237 (99,6)	79 (88,8)	235 (98,7)	72 (80,9)
Mild (1)	8 (3,4)	16 (18)	6 (2,5)	16 (18)	1 (0,4)	7 (7,9)	3 (1,3)	13 (14,6)
Moderat (2)	0 (0)	7 (7,9)	0 (0)	20 (22,5)	0 (0)	3 (3,4)	0 (0)	4 (4,5)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Summe	238 (100)	89 (100)	238 (100)	89 (100)	238 (100)	89 (100)	238 (100)	89 (100)

Quelle: (143)

In der Tabelle 4-857 wird der maximale Schweregrad bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 in der Exit-*DBPCFC* bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein aufgeteilt nach Systemorganklassen, dargestellt. Bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten 96,6 % keine Atembeschwerden, 3,4 % zeigten maximal milde Symptome hinsichtlich Atembeschweren auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren ohne Atembeschwerden bei 74,2 %. 18 % wiesen maximal milde sowie 7,9 % maximal moderate Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. Hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden zeigten 97,5 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dem AR101-Arm keine Symptome, 2,5 % maximal milde Symptome. Im Placebo-Arm wiesen 57,3 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 1 % maximal milde, 22,5 % maximal moderate und 2,2 % maximal schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 99,6 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden auf. 0,4 % der Patienten zeigten maximal milde Symptome hinsichtlich dieser Systemorganklasse auf. In der Placebo-Gruppe wiesen 88,8 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren, 7,9 % maximal milde und 3,4 % maximal moderate Beschwerden auf. In Bezug auf Hautsymptome konnten bei 98,7 % der Patienten zwischen 4 -

11 Jahren aus dem AR101-Arm keine Symptome und 1,3 % maximal milde Symptome festgestellt werden. 80,9 % der Patienten aus dem Placebo-Arm zeigten keine Hautsymptome, 14,6 % maximal milde und 4,5 % maximal moderate Symptome auf.

Tabelle 4-858: Maximaler Schweregrad bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	131 (97,8)	22 (62,9)	126 (94)	14 (40)	134 (100)	30 (85,7)	131 (97,8)	23 (65,7)
Mild (1)	3 (2,2)	8 (22,9)	8 (6)	10 (28,6)	0 (0)	4 (11,4)	3 (2,2)	9 (25,7)
Moderat (2)	0 (0)	4 (11,4)	0 (0)	10 (28,6)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	2 (5,7)
Schwer (3)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)
Summe	134 (100)	35 (100)	134 (100)	35 (100)	134 (100)	35 (100)	134 (100)	35 (100)

Quelle: (143)

Die Tabelle 4-858 zeigt den maximalen Schweregrad bei allen Patienten aus der Studie ARC003 zwischen 12 - 17 Jahren bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen, an. Bei den Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten 97,8 % keine Atembeschwerden, 2,2 % zeigten maximal milde Symptome hinsichtlich Atembeschweren auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten ohne respiratorische Beschwerden bei 62,9 %. 22,9 % wiesen maximal milde, 11,4 % maximal moderate und 2,9 % maximal schwere Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. Hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden zeigten 94 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus dem AR101-Arm keine Symptome und 6 % maximal milde Symptome auf. Im Placebo-Arm wiesen 40 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 28,6 % maximal milde, 28,6 % maximal moderate und 2,9 % maximal schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. Alle Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden an. In der Placebo-Gruppe wiesen 85,7 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren, 11,4 % maximal milde und 2,9 % maximal moderate Beschwerden auf. In Bezug auf Hautsymptome wiesen 97,8 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus dem AR101-Arm keine Symptome, 2,2 % maximal milde Symptome. 65,7 % der Patienten aus dem Placebo-Arm zeigten bezüglich

Hautsymptomen keine Beschwerden, 25,7 % zeigten maximal milde, 5,7 % maximal moderate und 2,9 % maximal schwere Symptome in dieser Systemklasse auf.

Tabelle 4-859: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		238	89			
	Ja	8 (3,36)	23 (25,84)	-0,2248 (-0,2962- -0,1535)	0,0998 (0,0427- 0,2335)	0,1301 (0,0604- 0,28)
	Nein	230 (96,64)	66 (74,16)			
	p*	<0,0001		0,9573		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-859 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Atembeschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich bei 96,64 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe keine Atemwegsbeschwerden bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 74,16 %. 25,84 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden an. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten aus dem AR101-Arm, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 86,99 % reduziert (95 %- KI = [0,0604; 0,28]).

Tabelle 4-860: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		134	35			
	Ja	3 (2,24)	13 (37,14)	-0,349 (-0,458- -0,2401)	0,0388 (0,0102- 0,1471)	0,0603 (0,0182- 0,1999)
	Nein	131 (97,76)	22 (62,86)			
	p*	<0,0001		0,9985		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-860 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich bei 97,76 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren keine Atemwegsbeschwerden bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 62,86 %. D.h., dass 37,14 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus dieser Gruppe einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden aufwies. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 95,97 % (95 %- KI = [0,0182; 0,1999]).

Tabelle 4-861: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,073	0,035-0,149	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	1,272	0,635-2,547	0,4978
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-861 werden die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren, aus der Studie ARC003 gezeigt. Zwischen diesen Altersgruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-862: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		238	89			
	Ja	6 (2,52)	38 (42,7)	-0,4018 (-0,4849- -0,3187)	0,0347 (0,0139- 0,0865)	0,059 (0,0259- 0,1348)
	Nein	232 (97,48)	51 (57,3)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-862 stellt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Bei 97,48 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten sich keine Magen-Darm-Beschwerden bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei knapp der Hälfte der Patienten. 42,7 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Magen-Darm-Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 94,1 % reduziert (95 %- KI = [0,0259; 0,1348]).

Tabelle 4-863: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		134	35			
	Ja	8 (5,97)	21 (60)	-0,5403 (-0,6806- -0,4)	0,0423 (0,0158- 0,1132)	0,0995 (0,0482- 0,2053)
	Nein	126 (94,03)	14 (40)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen

Quelle: (143)

Die Tabelle 4-863 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Magen-Darm-Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich bei 94,03 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren keine Magen-Darm-Beschwerden bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 40 %, 60 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus dieser Gruppe wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden auf. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Magen-Darm-Beschwerden aufzeigten, statistisch signifikant bei 90,05 % (95 %- KI = [0,0482; 0,2053]).

Tabelle 4-864: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,038	0,02-0,074	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	2,16	1,138-4,101	0,0186
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-864 werden die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren, aus der Studie ARC003 dargestellt. Es konnte ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,0186).

Tabelle 4-865: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***

Symptomschwere ≥ Mild		238	89			
	Ja	1 (0,42)	10 (11,24)	-0,1082 (-0,1521- -0,0643)	0,0333 (0,0042- 0,2645)	0,0374 (0,0049- 0,2879)
	Nein	237 (99,58)	79 (88,76)			
	p*	<0,0001		0,1382		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-865 stellt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bezüglich kardiovaskulärer oder neurologischer Beschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich bei 99,58 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 88,76 %. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 96,26 % reduziert (95 %- KI = [0,0049; 0,2879]).

Tabelle 4-866: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		134	35			
	Ja	0 (0)	5 (14,29)	0,1429 (0,0798- 0,2059)	-	1,176 (1,023- 1,352)
	Nein	134 (100)	30 (85,71)			
	p*	0,0003		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-866 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Bei keinem Patienten aus der AR101-Gruppe

zwischen 12 - 17 Jahren zeigten sich kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 85,71 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde das relative Risiko bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um das 1,18-fache erhöht (95 %- KI = [1,023; 1,352]).

Tabelle 4-867: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,019	0,003-0,149	0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	1,147	0,372-3,54	0,8117
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-867 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren, aus der Studie ARC003 dar. Zwischen diesen Altersgruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt beobachtet werden.

Tabelle 4-868: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		238	89			
	Ja	3 (1,26)	17 (19,1)	-0,1784 (-0,2368- -0,1201)	0,0541 (0,0154- 0,1897)	0,066 (0,0198- 0,2198)
	Nein	235 (98,74)	72 (80,9)			
	p*	<0,0001		0,7616		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-868 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad

hinsichtlich Hautbeschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich keine Hautbeschwerden bei 98,74 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 80,9 %. 19,1 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden an. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Hautbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 95,4 % reduziert (95 %- KI = [0,0198; 0,2198]).

Tabelle 4-869: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		134	35			
	Ja	3 (2,24)	12 (34,29)	-0,3205 (-0,4263- -0,2147)	0,0439 (0,0115- 0,1677)	0,0653 (0,0195- 0,2188)
	Nein	131 (97,76)	23 (65,71)			
	p*	<0,0001		0,9947		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-869 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Bei 97,76 % der Patienten aus dem AR101Arm zwischen 12 - 17 Jahren zeigten sich keine Hautbeschwerden bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 65,71 %. Das heißt, dass 34,29 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus dieser Gruppe einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden aufwies. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Hautbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 93,47 % (95 %- KI = [0,0195; 0,2188]).

Tabelle 4-870: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,049	0,019-0,123	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	2,107	0,975-4,555	0,058
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-870 werden die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren, aus der Studie ARC003 dargestellt. Zwischen diesen Altersgruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-871: Maximaler Schweregrad bei den weiblichen Patienten bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	161 (98,2)	33 (68,8)	158 (96,3)	25 (52,1)	163 (99,4)	44 (91,7)	162 (98,8)	37 (77,1)
Mild (1)	3 (1,8)	8 (16,7)	6 (3,7)	9 (18,8)	1 (0,6)	3 (6,3)	2 (1,2)	7 (14,6)
Moderat (2)	0 (0)	6 (12,5)	0 (0)	13 (27,1)	0 (0)	1 (2,1)	0 (0)	3 (6,3)
Schwer (3)	0 (0)	1 (2,1)	0 (0)	1 (2,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,1)
Summe	164 (100)	48 (100)	164 (100)	48 (100)	164 (100)	48 (100)	164 (100)	48 (100)

Quelle: (143)

Die Tabelle 4-871 zeigt den maximalen Schweregrad bei den weiblichen Patienten bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein aus der Studie ARC003 in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen. Bei den weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe wiesen 98,2 % keine Atembeschwerden, 1,8 % zeigten milde Symptome und keine weibliche Patientin moderate oder schwere Symptome hinsichtlich Atembeschweren auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten ohne Atembeschwerden bei 68,8 %. 16,7 % wiesen milde, 12,5 % moderate und eine weibliche Patientin schwere Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. In Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden zeigten 96,3 % der weiblichen Patienten aus dem AR101-Arm keine Symptome und 3,7 % milde Symptome. Im Placebo-Arm wiesen 52,1 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 18,8 % milde, 27,1 % moderate und eine weibliche Patientin schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 99,4 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden und eine Patientin milde Symptome hinsichtlich dieser Systemorganklasse auf. In der Placebo-Gruppe stellten sich bei 91,7 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren heraus, bei 6,3 % milde und bei einer Patientin moderate Beschwerden. In Bezug auf Hautsymptome konnten bei 98,8 % der weiblichen Patienten aus dem AR101-Arm keine Symptome und bei 1,2 % milde Symptome nachgewiesen werden. 77,1 % der Patienten aus dem Placebo-Arm zeigten keine Hautsymptome, 14,6 % milde, 6,3 % moderate und eine weibliche Patientin schwere Symptome.

Tabelle 4-872: Maximaler Schweregrad bei den männlichen Patienten bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	200 (96,2)	55 (72,4)	200 (96,2)	40 (52,6)	208 (100)	65 (85,5)	204 (98,1)	58 (76,3)
Mild (1)	8 (3,8)	16 (21,1)	8 (3,8)	17 (22,4)	0 (0)	8 (10,5)	4 (1,9)	15 (19,7)
Moderat (2)	0 (0)	5 (6,6)	0 (0)	17 (22,4)	0 (0)	3 (3,9)	0 (0)	3 (3,9)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Summe	208 (100)	76 (100)	208 (100)	76 (100)	208 (100)	76 (100)	208 (100)	76 (100)

Quelle: (143)

In der Tabelle 4-872 wird der maximale Schweregrad bei männlichen Patienten aus der Studie ARC003 bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen, aufgezeigt. Bei den männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten 96,2 % keine Atembeschwerden und 3,8 % zeigten milde Symptome hinsichtlich Atembeschweren auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten ohne Atembeschwerden bei 72,4 %. 21,1 % wiesen milde und 6,6 % moderate Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. In Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden zeigten 96,2 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm keine Symptome und 3,8 % milde Symptome auf. Im Placebo-Arm wiesen 52,6 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 22,4 % milde, 22,4 % moderate und 2,6 % schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. Alle der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden auf. In der Placebo-Gruppe wiesen 85,5 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren, 10,5 % milde und 3,9 % moderate Beschwerden auf. In Bezug auf Hautsymptome wiesen 98,1 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm keine Symptome und 1,9 % milde Symptome auf. 76,3 % der Patienten aus dem Placebo-Arm zeigten bezüglich Hautsymptomen keine Beschwerden, 19,7 % zeigten milde, 3,9 % moderate und kein Patient schwere Symptome in dieser Systemklasse auf.

Tabelle 4-873: Anteil der weiblichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		164	48			
	Ja	3 (1,83)	15 (31,25)	-0,2942 (-0,3839- -0,2046)	0,041 (0,0112- 0,1497)	0,0585 (0,0177- 0,1938)
	Nein	161 (98,17)	33 (68,75)			
	p*	0,0001		0,9137		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-873 stellt den Anteil der weiblichen Patienten in der Studie ARC003 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Atembeschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich bei 98,17 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine Atemwegsbeschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 68,75 %, d. h. bei 31,25 % der weiblichen Patienten aus dieser Gruppe konnte ein milder oder ein höherer maximaler Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden gezeigt werden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den weiblichen Patienten aus dem AR101-Arm, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 94,15 % reduziert (95 %- KI = [0,0177; 0,1938]).

Tabelle 4-874: Anteil der männlichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		208	76			
	Ja	8 (3,85)	21 (27,63)	-0,2379 (-0,3174- -0,1583)	0,1048 (0,044- 0,2494)	0,1392 (0,0644- 0,3009)
	Nein	200 (96,15)	55 (72,37)			
	p*	<0,0001		0,9667		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-874 wird der Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC003 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* gezeigt. Es zeigten sich bei 96,15 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine Atemwegsbeschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 72,37 %. 27,63 % der männlichen Patienten aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 86,08 % (95 %- KI = [0,0644; 0,3009]).

Tabelle 4-875: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,075	0,037-0,153	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,913	0,468-1,781	0,7901
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-875 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten, aus der Studie ARC003 auf. Zwischen diesen Patientengruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden.

Tabelle 4-876: Anteil der weiblichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		164	48			
	Ja	6 (3,66)	23 (47,92)	-0,4426 (-0,5531- -0,3321)	0,0413 (0,0153- 0,1114)	0,0764 (0,033- 0,1767)
	Nein	158 (96,34)	25 (52,08)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-876 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten in der Studie ARC003 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies Bei 96,34 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten sich keine Magen-Darm-Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 52,08 % der weiblichen Patienten, 47,92 % zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Magen-Darm-Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 92,36 % reduziert (95 %- KI = [0,033; 0,1767]).

Tabelle 4-877: Anteil der männlichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		208	76			
	Ja	8 (3,85)	36 (47,37)	-0,4352 (-0,5303- -0,3402)	0,0444 (0,0192- 0,1027)	0,0812 (0,0395- 0,1668)
	Nein	200 (96,15)	40 (52,63)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-877 wird der Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC003 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Magen-Darm-Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich bei 96,15 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine Magen-Darm-Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 52,63 %, 47,37 % der männlichen Patienten aus dieser Gruppe wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden auf. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Magen-Darm-Beschwerden aufzeigten, statistisch signifikant bei 91,88 % (95 %- KI = [0,0395; 0,1668]).

Tabelle 4-878: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,043	0,023-0,082	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,999	0,548-1,821	0,9974
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-878 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten, aus der Studie ARC003 dar. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden.

Tabelle 4-879: Anteil der weiblichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		164	48			
	Ja	1 (0,61)	4 (8,33)	-0,0772 (-0,126- -0,0284)	0,0675 (0,0074- 0,6192)	0,0732 (0,0084- 0,6393)
	Nein	163 (99,39)	44 (91,67)			
	p*	0,0099		0,0832		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-879 wird der Anteil der weiblichen Patienten in der Studie ARC003 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bezüglich kardiovaskulärer oder neurologischer Beschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich bei 99,39 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 91,67 %, 8,33 % zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufzeigten, statistisch signifikant bei 92,68 % (95 %- KI = [0,0084; 0,6393]).

Tabelle 4-880: Anteil der männlichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		208	76			
	Ja	0 (0)	11 (14,47)	0,1447 (0,094- 0,1954)	-	0,016 (0,001- 0,268)
	Nein	208 (100)	65 (85,53)			

	p*	<0,0001	<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-880 wird der Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC003 dargestellt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufzeigte. Bei keinen der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten sich keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 14,47 %, d. h. bei 85,53 % der männlichen Patienten aus dieser Gruppe konnte ein milder oder ein höherer maximaler Schweregrad in Bezug auf kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden gezeigt werden. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufzeigten, statistisch signifikant bei 98,4 % (95 %- KI = [0,001; 0,268]).

Tabelle 4-881: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,02	0,003-0,152	0,0002
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,681	0,223-2,077	0,4991

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-881 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten, aus der Studie ARC003 dar. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-882: Anteil der weiblichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		164	48			
	Ja	2 (1,22)	11 (22,92)	-0,217 (-0,2941- -0,1398)	0,0415 (0,0088- 0,1953)	0,0532 (0,0122- 0,2319)
	Nein	162 (98,78)	37 (77,08)			
	p*	<0,0001		0,8915		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-882 wird der Anteil der weiblichen Patienten in der Studie ARC003 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufzeigte. Es zeigten sich keine Hautbeschwerden bei 98,78 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe bei 100 mg oder weniger in Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 77,08 %. 22,92 % der weiblichen Patienten aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden an. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Hautbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 94,68 % reduziert (95 %- KI = [0,0122; 0,2319]).

Tabelle 4-883: Anteil der männlichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		208	76			
	Ja	4 (1,92)	18 (23,68)	-0,2176 (-0,2878- -0,1474)	0,0632 (0,0206- 0,194)	0,0812 (0,0284- 0,2323)
	Nein	204 (98,08)	58 (76,32)			
	p*	<0,0001		0,9352		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-883 zeigt den Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC003, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Bei 98,08 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm zeigten sich keine Hautbeschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 76,32 %. D.h., dass 23,68 % der männlichen Patienten aus dieser Gruppe einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden aufzeigte. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Hautbeschwerden aufzeigte, statistisch signifikant bei 91,88 % (95 %- KI = [0,0284; 0,2323]).

Tabelle 4-884: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,054	0,022-0,134	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,878	0,409-1,881	0,7371
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-884 werden die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten, aus der Studie ARC003 dargestellt. Zwischen diesen Patientengruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-885: Maximaler Schweregrad bei den Patienten aus Nordamerika bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	293 (97)	68 (68)	290 (96)	51 (51)	301 (99,7)	85 (85)	298 (98,7)	75 (75)
Mild (1)	9 (3)	20 (20)	12 (4)	20 (20)	1 (0,3)	11 (11)	4 (1,3)	18 (18)
Moderat (2)	0 (0)	11 (11)	0 (0)	26 (26)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	6 (6)
Schwer (3)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Summe	302 (100)	100 (100)	302 (100)	100 (100)	302 (100)	100 (100)	302 (100)	100 (100)

Quelle: (143)

Die Tabelle 4-885 zeigt den maximalen Schweregrad bei den Patienten aus Nordamerika bis einschließlich 100 mg aus der Studie ARC003 in der Exit-*DBPCFC,* aufgeteilt nach Systemorganklassen. Bei den Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe wiesen 97 % keine Atembeschwerden und 3 % zeigten milde Symptome hinsichtlich Atembeschwerden auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten aus Nordamerika ohne Atembeschwerden bei 68 %. 20 % wiesen milde, 11 % moderate und ein Patient schwere Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. In Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden zeigten 96 % der Patienten aus dem AR101-Arm aus Nordamerika keine Symptome und 4 % milde Symptome. Im Placebo-Arm wiesen 51 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 20 % milde, 26 % moderate und 3 % schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 99,7 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden. Ein Patient zeigten milde Symptome bezüglich dieser Systemorganklasse auf. In der Placebo-Gruppe stellten sich bei 85 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren heraus, bei 11 % milde sowie bei 4 % moderate Beschwerden. In Bezug auf Hautsymptome konnten bei 98,7 % der Patienten aus Nordamerika aus dem AR101-Arm keine Symptome und 1,3 % milde Symptome beobachtet werden. 75 % der Patienten aus Nordamerika aus dem Placebo-Arm zeigten keine Hautsymptome, 18 % milde, 6 % moderate und ein Patient schwere Symptome.

Tabelle 4-886: Maximaler Schweregrad bei den Patienten aus Europa bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	68 (97,1)	20 (83,3)	68 (97,1)	14 (58,3)	70 (100)	24 (100)	68 (97,1)	20 (83,3)
Mild (1)	2 (2,9)	4 (16,7)	2 (2,9)	6 (25)	0 (0)	0 (0)	2 (2,9)	4 (16,7)
Moderat (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (16,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Summe	70 (100)	24 (100)	70 (100)	24 (100)	70 (100)	24 (100)	70 (100)	24 (100)

Quelle: (143)

In der Tabelle 4-886 wird der maximale Schweregrad bei Patienten aus Europa aus der Studie ARC003 bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen, dargestellt. Bei den Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe zeigten 97,1 % keine Atembeschwerden, 2,9 % zeigten milde Symptome hinsichtlich Atembeschweren auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten aus Europa ohne Atembeschwerden bei 83,3 %. 16,7 % wiesen milde Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. In Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden zeigten 97,1 % der Patienten aus Europa aus dem AR101-Arm keine Symptome und 2,9 % milde Symptome auf. Im Placebo-Arm wiesen 58,3 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 25 % milde und 16,7 % moderate Magen-Darm-Beschwerden auf. Alle Patienten aus Europa aus der AR101- und der Placebogruppe wiesen keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden auf. In Bezug auf Hautsymptome wiesen 97,1 % der Patienten aus Europa aus dem AR101-Arm keine Symptome und 2,9 % zeigten milde Symptome. 83,3 % der Patienten aus dem Placebo-Arm zeigten keine Hautsymptome, 16,7 % zeigten milde Symptome auf.

Tabelle 4-887: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		302	100			
	Ja	9 (2,98)	32 (32)	-0,2902 (-0,3586- -0,2218)	0,0653 (0,0298- 0,1431)	0,0931 (0,0461- 0,1883)
	Nein	293 (97,02)	68 (68)			
	p*	<0,0001		0,9997		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-887 stellt den Anteil der Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Atembeschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich bei 2,98 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe Atemwegsbeschwerden in Form mindestens milder Symptome bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. 97,02 % zeigten keine auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 68 %, d. h. bei 32 % der Patienten aus Nordamerika aus dieser Gruppe konnte ein milder oder ein höherer maximaler Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden nachgewiesen werden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 90,69 % reduziert (95 %- KI = [0,0461; 0,1883]).

Tabelle 4-888: Anteil der Patienten aus Europa, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		70	24			
	Ja	2 (2,86)	4 (16,67)	-0,1381 (-0,2514- -0,0248)	0,1471 (0,0251- 0,8626)	0,1714 (0,0335- 0,8774)
	Nein	68 (97,14)	20 (83,33)			

	p*	0,0353	0,4412		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-888 wird der Anteil der Patienten aus Europa in der Studie ARC003 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* gezeigt. Es zeigten sich bei 97,14 % der Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe keine Atemwegsbeschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 83,33 %. 16,67 % der Patienten aus Europa aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufzeigten, statistisch signifikant bei 82,86 % (95 %- KI = [0,0335; 0,8774]).

Tabelle 4-889: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,073	0,036-0,15	<0,0001
Region Europa vs. Nordamerika	0,543	0,212-1,395	0,2048

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-889 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa, aus der Studie ARC003 auf. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,2048).

Tabelle 4-890: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		302	100			
	Ja	12 (3,97)	49 (49)	-0,4503 (-0,5314- -0,3691)	0,0431 (0,0214- 0,0865)	0,0811 (0,045- 0,1462)
	Nein	290 (96,03)	51 (51)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-890 wird der Anteil der Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 dargestellt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. 96,03 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe zeigten keine Magen-Darm-Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 51 %. 49 % der Patienten aus Nordamerika zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Magen-Darm-Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 91,89 % reduziert (95 %- KI = [0,045; 0,1462]).

Tabelle 4-891: Anteil der Patienten aus Europa, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		70 (100)	24 (100)			
	Ja	2 (2,86)	10 (41,67)	-0,3881 (-0,5428- -0,2334)	0,0412 (0,0081- 0,2088)	0,0686 (0,0162- 0,2911)
	Nein	68 (97,14)	14 (58,33)			
	p*	<0,0001		0,9972		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen

Quelle: (143)

In der Tabelle 4-891 wird der Anteil der Patienten aus Europa in der Studie ARC003 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Magen-Darm-Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich bei 97,14 % der Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe keine Magen-Darm-Beschwerden bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 58,33 %, 41,67 % der Patienten aus Europa aus dieser Gruppe wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden auf. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Magen-Darm-Beschwerden aufzeigten, statistisch signifikant bei 93,14 % (95 %- KI = [0,0162; 0,2911]).

Tabelle 4-892: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,043	0,023-0,081	<0,0001
Region Europa vs. Nordamerika	0,735	0,339-1,592	0,4347

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-892 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa, aus der Studie ARC003 dar. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,4347).

Tabelle 4-893: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		302	100			
	Ja	1 (0,33)	15 (15)	-0,1467 (-0,1909- -0,1025)	0,0188 (0,0025- 0,1446)	0,0221 (0,003- 0,165)
	Nein	301 (99,67)	85 (85)			
	p*	<0,0001		0,4635		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-893 wird der Anteil der Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bezüglich kardiovaskulärer oder neurologischer Beschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich bei 99,67 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 85 %. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Magen-Darm-Beschwerden aufzeigten, statistisch signifikant um 97,79 % (95 %- KI = [0,003; 0,165]). Die Patienten aus Europa zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden bei einer Dosis von 100 mg Erdnussprotein oder weniger in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-894: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,019	0,002-0,145	0,0001
Region Europa vs. Nordamerika	<0,001	<0,001- >999,999	0,954

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-894 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa, aus der Studie ARC003 auf. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-895: Anteil der Patienten aus Nordamerika, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		302	100			
	Ja	4 (1,32)	25 (25)	-0,2368 (-0,2953- -0,1783)	0,0403 (0,0136- 0,1192)	0,053 (0,0189- 0,1485)
	Nein	298 (98,68)	75 (75)			
	p*	<0,0001		0,9888		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-895 wird der Anteil der Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich keine Hautbeschwerden bei 98,68 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 75 %. 25 % der Patienten aus Nordamerika aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten aus dem AR101-Arm, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Hautbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 94,7 % reduziert (95 %- KI = [0,0189; 0,1485]).

Tabelle 4-896: Anteil der Patienten aus Europa, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		70 (100)	24 (100)			

	Ja	2 (2,86)	4 (16,67)	-0,1381 (-0,2514- -0,0248)	0,1471 (0,0251- 0,8626)	0,1714 (0,0335- 0,8774)
	Nein	68 (97,14)	20 (83,33)			
	p*	0,0353		0,4412		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-896 zeigt den Anteil der Patienten aus Europa in der Studie ARC003, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Bei 97,14 % der Patienten aus Europa aus dem AR101-Arm zeigten sich keine Hautbeschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 83,33 %. D.h., dass 16,67 % der Patienten aus Europa aus dieser Gruppe einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden aufwiesen. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Hautbeschwerden aufzeigte, statistisch signifikant bei 82,86 % (95 %- KI = [0,0335; 0,8774]).

Tabelle 4-897: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt und Patienten aus Nordamerika und Europa (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,054	0,022-0,133	<0,0001
Region Europa vs. Nordamerika	0,839	0,317-2,217	0,7229

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-897 werden die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa, aus der Studie ARC003 dargestellt. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Tabelle 4-898: Maximaler Schweregrad bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	253 (97,7)	73 (69,5)	250 (96,5)	53 (50,5)	258 (99,6)	94 (89,5)	256 (98,8)	80 (76,2)
Mild (1)	6 (2,3)	22 (21)	9 (3,5)	22 (21)	1 (0,4)	7 (6,7)	3 (1,2)	20 (19)
Moderat (2)	0 (0)	10 (9,5)	0 (0)	28 (26,7)	0 (0)	4 (3,8)	0 (0)	5 (4,8)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Summe	259 (100)	105 (100)	259 (100)	105 (100)	259 (100)	105 (100)	259 (100)	105 (100)

Quelle: (143)

Die Tabelle 4-898 zeigt den maximalen Schweregrad bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen. Bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe wiesen 97,7 % keine Atembeschwerden auf und 2,3 % zeigten milde Symptome hinsichtlich Atembeschwerden. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 ohne Atembeschwerden bei 69,5 %, 21 % wiesen milde sowie 9,5 % moderate Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. In Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden zeigten 96,5 % der Patienten aus dem AR101-Arm mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 keine Symptome und 3,5 % milde Symptome. Im Placebo-Arm wiesen 50,5 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 21 % milde, 26,7 % moderate und 1,9 % schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 99,6 % der Patienten aus der AR101-Gruppe mit Nachbeobachtung in der Studie aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden und ein Patient zeigte milde Symptome bezüglich dieser Systemorganklasse auf. In der Placebo-Gruppe stellten sich bei 89,5 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren heraus, bei 6,7 % milde sowie 3,8 % moderate Beschwerden. In Bezug auf Hautsymptome konnten bei 98,8 % der Patienten aus dem AR101-Arm mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 keine Symptome und bei 1,2 % milde Symptome nachgewiesen werden. 76,2 %

der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus dem Placebo-Arm zeigten keine Hautsymptome, 19 % milde und 4,8 % moderate Symptome.

Tabelle 4-899: Maximaler Schweregrad bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	108 (95,6)	15 (78,9)	108 (95,6)	12 (63,2)	113 (100)	15 (78,9)	110 (97,3)	15 (78,9)
Mild (1)	5 (4,4)	2 (10,5)	5 (4,4)	4 (21,1)	0 (0)	4 (21,1)	3 (2,7)	2 (10,5)
Moderat (2)	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)	2 (10,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)
Schwer (3)	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)
Summe	113 (100)	19 (100)	113 (100)	19 (100)	113 (100)	19 (100)	113 (100)	19 (100)

Quelle: (143)

In der Tabelle 4-899 wird der maximale Schweregrad bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC,* aufgeteilt nach Systemorganklassen, dargestellt. Bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe zeigten 95,6 % keine Atembeschwerden und 4,4 % zeigten milde Symptome hinsichtlich Atembeschweren auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 ohne Atembeschwerden bei 78,9 %. Zwei Patienten wiesen milde, ein Patient moderate und ein Patient schwere Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. In Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden zeigten 95,6 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus dem AR101-Arm keine Symptome und 4,4 % milde Symptome auf. Im Placebo-Arm wiesen 63,2 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 21,1 % milde, 10,5 % moderate und en Patient schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. Alle Patienten wiesen ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden auf. In der Placebo-Gruppe wiesen 78,9 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren und 21,1 % milde Symptome. In Bezug auf Hautsymptome wiesen 97,3 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus dem AR101-Arm keine Symptome und

2,7 % zeigten milde Symptome. Aus dem Placebo-Arm zeigten 78,9 % der Patienten keine Hautsymptome, 10,5 % zeigten milde, 5,3 % moderate und 5,3 % schwere Hautsymptome.

Tabelle 4-900: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		259	105			
	Ja	6 (2,32)	32 (30,48)	-0,2816 (-0,3509- -0,2123)	0,0541 (0,0218- 0,1344)	0,076 (0,0328- 0,1764)
	Nein	253 (97,68)	73 (69,52)			
	p*	<0,0001		0,9996		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-900 stellt den Anteil der Patienten in der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Atembeschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* zeigte. 97,68 % der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 zeigten bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein keine Atembeschwerden auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 69,52 %, d. h. bei 30,48 % der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus dieser Gruppe konnte ein milder oder ein höherer maximaler Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden beobachtet werden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 92,4 % reduziert (95 %- KI = [0,0328; 0,1764]).

Tabelle 4-901: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		113	19			
	Ja	5 (4,42)	4 (21,05)	-0,1663 (-0,2888- -0,0438)	0,1736 (0,0419- 0,7192)	0,2102 (0,0619- 0,7131)
	Nein	108 (95,58)	15 (78,95)			

	p*	0,0247	0,5695		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-901 wird der Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in der Studie ARC003 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* gezeigt. Es zeigten sich bei 95,58 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe keine Atemwegsbeschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 78,95 %. 21,05 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufzeigten, statistisch signifikant bei 78,99 % (95 %- KI = [0,0619; 0,7131]).

Tabelle 4-902: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,074	0,036-0,153	<0,0001
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	1,026	0,449-2,345	0,9519

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-902 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, aus der Studie ARC003 auf. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden.

Tabelle 4-903: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		259	105			
	Ja	9 (3,47)	52 (49,52)	-0,4605 (-0,5452- -0,3758)	0,0367 (0,017- 0,079)	0,0702 (0,0359- 0,1372)
	Nein	250 (96,53)	53 (50,48)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-903 wird der Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in der Studie ARC003 dargestellt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. 96,53 % der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe zeigten keine Magen-Darm-Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 50,48 %. 49,52 % der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden auf. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Magen-Darm-Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 92,98 % reduziert (95 %- KI = [0,0359; 0,1372]).

Tabelle 4-904: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		113	19			
	Ja	5 (4,42)	7 (36,84)	-0,3242 (-0,4639- -0,1845)	0,0794 (0,0218- 0,2893)	0,1201 (0,0425- 0,3397)
	Nein	108 (95,58)	12 (63,16)			
	p*	0,0002		0,9672		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen

Quelle: (143)

In der Tabelle 4-904 wird der Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in der Studie ARC003 dargestellt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Magen-Darm-Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich bei 95,85 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe keine Magen-Darm-Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 63,16 %, 36,84 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus dieser Gruppe wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden auf. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Magen-Darm-Beschwerden aufzeigten, statistisch signifikant bei 87,99 % (95 %- KI = [0,0425; 0,3397]).

Tabelle 4-905: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,044	0,023-0,084	<0,0001
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,825	0,385-1,77	0,622
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-905 zeigt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der Studie ARC003. Es konnte zwischen diesen Patientengruppen kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden.

Tabelle 4-906: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		259	105			
	Ja	1 (0,39)	11 (10,48)	-0,1009 (-0,1414- -0,0604)	0,0331 (0,0042- 0,2601)	0,0369 (0,0048- 0,2819)
	Nein	258 (99,61)	94 (89,52)			
	p*	<0,0001		0,0824		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-906 wird der Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in der Studie ARC003 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bezüglich kardiovaskulärer oder neurologischer Beschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich bei 99,61 % der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 89,52 %. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufzeigten, statistisch signifikant um 96,31 % reduziert (95 %- KI = [0,0048; 0,2819]).

Tabelle 4-907: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		113	19			
	Ja	0 (0)	4 (21,05)	-0,2105 (-0,2938-	-	0,019 (0,001-

	Nein	113 (100)	15 (78,95)	-0,1272)		0,339)
	p*	0,0003		0,77		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-907 stellt den Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in der Studie ARC003 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. In der Studie ARC004 zeigten alle Patienten aus der AR101-Gruppe ohne Nachbeobachtung keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufzeigten, statistisch signifikant um 98,1 % reduziert (95 %- KI = [0,001; 0,339]).

Tabelle 4-908: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,017	0,002-0,136	0,0001
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	1,877	0,543-6,49	0,3196

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-908 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, aus der Studie ARC003 auf. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-909: Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		259	105			
	Ja	3 (1,16)	25 (23,81)	-0,2265 (-0,2869- -0,1661)	0,0375 (0,011- 0,1275)	0,0486 (0,015- 0,1577)
	Nein	256 (98,84)	80 (76,19)			
	p*	<0,0001		0,9808		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-909 wird der Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in der Studie ARC003 dargestellt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich keine Hautbeschwerden bei 98,84 % der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 76,19 %. 23,81 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus dieser Gruppe wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten aus dem AR101-Arm, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Hautbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 51,14 % reduziert (95 %- KI = [0,015; 0,1577]).

Tabelle 4-910: Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		113	19			
	Ja	3 (2,65)	4 (21,05)	-0,184 (-0,2929- -0,0751)	0,1023 (0,0208- 0,5021)	0,1261 (0,0306- 0,5196)
	Nein	110 (97,35)	15 (78,95)			

	p*	0,0084	0,6487		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-910 zeigt den Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in der Studie ARC003, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Bei 97,35 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus dem AR101-Arm zeigten sich keine Hautbeschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 78,95 %, d.h. 21,05 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus dieser Gruppe wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden auf. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Hautbeschwerden aufzeigte, statistisch signifikant bei 87,39 % (95 %- KI = [0,0306; 0,5196]).

Tabelle 4-911: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,052	0,021-0,131	<0,0001
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	1,188	0,466-3,029	0,7183

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-911 werden die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, aus der Studie ARC003 gezeigt. zwischen diesen Patientengruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-912: Maximaler Schweregrad bei den Patienten mit Asthma bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	192 (97)	44 (67,7)	189 (95,5)	39 (60)	198 (100)	59 (90,8)	195 (98,5)	49 (75,4)
Mild (1)	6 (3)	15 (23,1)	9 (4,5)	12 (18,5)	0 (0)	4 (6,2)	3 (1,5)	13 (20)
Moderat (2)	0 (0)	5 (7,7)	0 (0)	13 (20)	0 (0)	2 (3,1)	0 (0)	2 (3,1)
Schwer (3)	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)
Summe	198 (100)	65 (100)	198 (100)	65 (100)	198 (100)	65 (100)	198 (100)	65 (100)

Quelle: (143)

Die Tabelle 4-912 zeigt den maximalen Schweregrad bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen. Bei den Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe wiesen 97 % keine Atembeschwerden auf und 3 % zeigten milde Symptome hinsichtlich Atembeschwerden. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welche Asthma hatten, ohne Atembeschwerden bei 67,7 %. 23,1 % wiesen milde, 7,7 % moderate und ein Patient schwere Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. Hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden zeigten 95,5 % der Patienten aus dem AR101-Arm mit Asthma keine Symptome und 4,5 % milde Symptome auf. Im Placebo-Arm wiesen 60 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 18,5 % milde, 20 % moderate und ein Patient schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. Alle Patienten aus der AR101-Gruppe mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden. In der Placebo-Gruppe stellten sich bei 90,8 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren heraus, bei 6,2 % milde und bei 3,1 % moderate Symptome. In Bezug auf Hautsymptome konnten bei 98,5 % der Patienten aus dem AR101-Arm mit Asthma keine Symptome und 1,5 % milde Symptome nachgewiesen werden. 75,4 % der Patienten mit Asthma aus dem Placebo-Arm zeigten keine Hautsymptome, 20 % zeigten milde und 3,1 % moderate Symptome. Bei einem Patienten wurden schwere Symptome beobachtet.

Tabelle 4-913: Maximaler Schweregrad bei den Patienten ohne Asthma bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC003)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	169 (97,1)	44 (74,6)	169 (97,1)	26 (44,1)	173 (99,4)	50 (84,7)	171 (98,3)	46 (78)
Mild (1)	5 (2,9)	9 (15,3)	5 (2,9)	14 (23,7)	1 (0,6)	7 (11,9)	3 (1,7)	9 (15,3)
Moderat (2)	0 (0)	6 (10,2)	0 (0)	17 (28,8)	0 (0)	2 (3,4)	0 (0)	4 (6,8)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Summe	174 (100)	59 (100)	174 (100)	59 (100)	174 (100)	59 (100)	174 (100)	59 (100)

Quelle: (143)

In der Tabelle 4-913 wird der maximale Schweregrad bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen, dargestellt. Bei den Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten 97,1 % keine Atembeschwerden und 2,9 % milde Atembeschweren. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welche kein Asthma hatte, ohne Atembeschwerden bei 74,6 %. 15,3 % der Patienten wiesen milde sowie 10,2 % moderate Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. Hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden zeigten 97,1 % der Patienten ohne Asthma aus dem AR101-Arm keine Symptome und 2,9 % milde Symptome auf. Im Placebo-Arm wiesen 44,1 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 23,7 % milde, 28,8 % moderate und 2 Patienten schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 99,4 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe wiesen keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden und ein Patient moderate Symptome auf. In der Placebo-Gruppe wiesen 84,7 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, 11,9 % milde und 2 Patienten moderate Symptome auf. In Bezug auf Hautsymptome wiesen 98,3 % der Patienten ohne Asthma aus dem AR101-Arm keine Symptome und 1,7 % zeigten milde Symptome. Aus dem Placebo-Arm zeigten 78 % der Patienten keine Hautsymptome, 15,3 % zeigten milde, 6,8 % moderate und kein Patient schwere Hautsymptome.

Tabelle 4-914: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		198	65			
	Ja	6 (3,03)	21 (32,31)	-0,2928 (-0,3778- -0,2077)	0,0655 (0,025- 0,1718)	0,0938 (0,0396- 0,2223)
	Nein	192 (96,97)	44 (67,69)			
	p*	<0,0001		0,9975		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-914 stellt den Anteil der Patienten in der Studie ARC003 mit Asthma dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Atembeschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* zeigte. 96,97 % der Patienten mit Asthma zeigten bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein keine Atembeschwerden auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 67,69 %, d. h. bei 32,31 % der Patienten mit Asthma aus dieser Gruppe konnte ein milder oder ein höherer maximaler Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden beobachtet werden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 90,62 % reduziert (95 %- KI = [0,0396; 0,2223]).

Tabelle 4-915: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		174	59			
	Ja	5 (2,87)	15 (25,42)	-0,2255 (-0,3082- -0,1428)	0,0868 (0,0299- 0,2518)	0,113 (0,0429- 0,2976)
	Nein	169 (97,13)	44 (74,58)			
	p*	<0,0001		0,9257		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-915 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* gezeigt. Es zeigten sich bei 97,13 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe keine Atemwegsbeschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 74,58 %. 25,42 % der Patienten ohne Asthma aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 88,7 % (95 %- KI = [0,0429; 0,2976]).

Tabelle 4-916: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,074	0,036-0,151	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0,776	0,402-1,498	0,4498
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-916 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma, aus der Studie ARC003 auf. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden.

Tabelle 4-917: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		198	65			
	Ja	9 (4,55)	26 (40)	-0,3545 (-0,4497- -0,2594)	0,0714 (0,0311- 0,1643)	0,1136 (0,0562- 0,2298)
	Nein	189 (95,45)	39 (60)			
	p*	<0,0001		0,9999		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-917 wird der Anteil der Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. 95,45 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten keine Magen-Darm-Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 60 %. 40 % der Patienten mit Asthma wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden auf. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Magen-Darm-Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 88,64 % reduziert (95 %- KI = [0,0562; 0,2298]).

Tabelle 4-918: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		174	59			
	Ja	5 (2,87)	33 (55,93)	-0,5306 (-0,6397- -0,4215)	0,0233 (0,0083- 0,0651)	0,0514 (0,021- 0,1255)
	Nein	169 (97,13)	26 (44,07)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-918 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003 dargestellt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Magen-Darm-Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich bei 97,13 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe keine Magen-Darm-Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 44,07 %, d.h. bei 55,93 % der Patienten ohne Asthma aus dieser Gruppe wurde ein milder oder höherer maximaler Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden nachgewiesen. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Magen-Darm-Beschwerden aufzeigten, statistisch signifikant bei 94,86 % (95 %- KI = [0,021; 0,1255]).

Tabelle 4-919: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,043	0,023-0,081	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	1,357	0,752-2,449	0,3106
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-919 zeigt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma, aus der Studie ARC003. Es konnte zwischen diesen Patientengruppen kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden.

Tabelle 4-920: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		198	65			
	Ja	198 (100)	59 (90,77)	0,0923 (0,0505- 0,1341)	-	1,1017 (1,0195-

	Nein	0 (0)	6 (9,23)			1,1905)
	p*	0,0002		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-920 wird der Anteil der Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bezüglich kardiovaskulärer oder neurologischer Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich bei allen Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 90,77 %. Hierbei war ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nicht zu erkennen.

Tabelle 4-921: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		174	59			
	Ja	1 (0,57)	9 (15,25)	-0,1468 (-0,2066- -0,087)	0,0321 (0,004- 0,2596)	0,0377 (0,0049- 0,2911)
	Nein	173 (99,43)	50 (84,75)			
	p*	<0,0001		0,4731		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-921 stellt den Anteil der Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. 99,43 % der ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe waren es 84,75 %. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko im Vergleich bei den Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Magen-Darm-Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 96,23 % reduziert (95 %- KI = [0,0049; 0,2911]).

Tabelle 4-922: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,019	0,003-0,149	0,0001
Asthma Nein vs. Ja	1,987	0,68-5,804	0,2091
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-922 zeigt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma, aus der Studie ARC003. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-923: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		198	65			
	Ja	3 (1,52)	16 (24,62)	-0,231 (-0,3035- -0,1585)	0,0471 (0,0132- 0,1682)	0,0616 (0,0185- 0,2045)
	Nein	195 (98,48)	49 (75,38)			
	p*	<0,0001		0,9563		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-923 wird der Anteil der Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 dargestellt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich keine Hautbeschwerden bei 98,48 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 75,38 %. 24,62 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Asthma aus dieser Gruppe wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden auf. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten aus dem AR101-Arm, welche bei 100 mg oder

weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Hautbeschwerden aufzeigten, statistisch signifikant um 93,84 % reduziert (95 %- KI = [0,0185; 0,2045]).

Tabelle 4-924: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		174	59			
	Ja	3 (1,72)	13 (22,03)	-0,2031 (-0,2778- -0,1284)	0,0621 (0,017- 0,2271)	0,0782 (0,0231- 0,2651)
	Nein	171 (98,28)	46 (77,97)			
	p*	<0,0001		0,856		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-924 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Bei 98,28 % der Patienten ohne Asthma aus dem AR101-Arm zeigten sich keine Hautbeschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 77,97 %, d.h. 22,03 % der Patienten ohne Asthma aus dieser Gruppe wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden auf. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Hautbeschwerden aufzeigte, statistisch signifikant bei 92,18 % (95 %- KI = [0,0231; 0,2651]).

Tabelle 4-925: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,054	0,022-0,133	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0,917	0,437-1,926	0,8194

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-925 werden die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma, aus der Studie ARC003 gezeigt. Zwischen diesen Patientengruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Veränderung der maximalen Symptomschwere bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-DBPCFC zu denselben Dosen in der Exit-DBPCFC in der Studie ARC003

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-926: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003

	AR101			Placebo		
	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)
Keine (0)	0 (0)	189 (95,9)	189 (79,4)	0 (0)	25 (39,1)	25 (28,1)
Mild (1)	71 (29,8)	7 (3,6)	7 (2,9)	27 (30,3)	20 (31,3)	26 (29,2)
Moderat (2)	138 (58)	1 (0,5)	1 (0,4)	58 (65,2)	18 (28,1)	30 (33,7)
Schwer (3)	29 (12,2)	0 (0)	0 (0)	4 (4,5)	1 (1,6)	3 (3,4)
Fehlend	0 (0)	0 (0)	41 (17,2)	0 (0)	0 (0)	5 (5,6)
Alle	238 (100)	197 (100)	238 (100)	89 (100)	64 (100)	89 (100)

Exit WR: Exit with replacement. Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-926 wird der maximale Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC003 dargestellt. Demzufolge stellt die Erhebung eine dosisabhängige Reduktion der Symptomschwere dar: Dieselbe individuelle nicht mehr tolerierte Dosis Erdnussprotein zu Studienbeginn wurde zu Studienende nochmals getestet.

In Tabelle 4-926 sind die Ergebnisse der Completer und der ITT-Population dargestellt. In der Screening-*DBPCFC* entwickelten 29,8 % der Patienten aus dem AR101-Arm milde Symptome, 58 % moderate sowie 12,2 % schwere Symptome bei ihrer individuell als nicht mehr toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. Diese Verteilung der Symptomschwere zu Studienbeginn war vergleichbar zur Placebo-Gruppe.

In der Exit-*DBPCFC* zeigten 95,9 % der mit AR101 behandelten Patienten aus der Completer-Population bei derselben Dosis keine Symptome mehr, 3,6 % zeigten milde und ein Patient moderate Symptome. In der Placebo-Gruppe wurden in der Exit-*DBPCFC* in der Completer-Population 39,1 % der Patienten ohne Symptome, 31,3 % mit milden, 28,1 % mit moderaten sowie 1,6 % mit schweren Symptomen beobachtet.

Tabelle 4-927: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis während der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003

Schwere bei der ersten nicht tolerierten Dosis	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	Difference	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Screening	238	1,8235 (0,625)	1	3	89	1,7416 (0,5336)	1	3	0,082	-0,0651-0,229	0,2737	-
Exit	197	0,0457 (0,2324)	0	2	84	1,131 (0,8887)	0	3	-1,0853	-1,2193--0,9513	<0,0001	-
Unterschied Exit-Screening	197	-1,7513 (0,6655)	-3	0	84	-0,619 (0,943)	-2	1	-1,1322	-1,3269--0,9376	<0,0001	-1,498 (-1,781--1,214)

Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-927 zeigt den Vergleich des maximalen Schweregrades bei der ersten nicht tolerierten Dosis zu Studienbeginn mit derselben Dosis Erdnussprotein zu Studienende in der Studie ARC003 an. In der Screening-*DBPCFC* wiesen die Patienten aus der AR101-Gruppe einen Schweregrad von 1,8235 im Mittel auf, d. h. sie zeigten im Mittel moderate Symptome bei ihrer nicht mehr als toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* verringerte sich der Mittelwert auf 0,0457. Die Patienten entwickelten demnach im Mittel bei derselben Dosis keine Symptome mehr. In der Placebo-Gruppe verbesserte sich die maximale Symptomschwere hingegen kaum. In der Screening-*DBPCFC* lag der Mittelwert bei 1,7416, in der Exit-*DBPCFC* wurde ein Mittelwert von 1,131 festgestellt. Dieser Unterschied in den beiden Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (p <0,0001).

Tabelle 4-928: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei der Altersgruppe 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	AR101			Placebo		
	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)
Keine (0)	0 (0)	95 (96)	95 (70,9)	0 (0)	4 (16,7)	4 (11,4)
Mild (1)	38 (28,4)	4 (4)	4 (3)	8 (22,9)	14 (58,3)	18 (51,4)
Moderat (2)	78 (58,2)	0 (0)	0 (0)	22 (62,9)	4 (16,7)	8 (22,9)
Schwer (3)	18 (13,4)	0 (0)	0 (0)	5 (14,3)	2 (8,3)	2 (5,7)
Fehlend	0 (0)	0 (0)	35 (26,1)	0 (0)	0 (0)	3 (8,6)
Alle	134 (100)	99 (100)	134 (100)	35 (100)	24 (100)	35 (100)

Exit WR: Exit with replacement. Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-928 wird der maximale Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC003 dargestellt. Demzufolge stellt die Erhebung eine dosisabhängige Reduktion der Symptomschwere dar: Dieselbe individuelle nicht mehr tolerierte Dosis Erdnussprotein zu Studienbeginn wurde zu Studienende nochmals getestet.

In Tabelle 4-928 zeigt die Ergebnisse der Completer und der ITT-Population. In der Screening-*DBPCFC* entwickelten 28,4 % der Patienten aus dem AR101-Arm milde Symptome bei ihrer individuell als nicht mehr toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. 58,2 % der Patienten wiesen moderate sowie 13,4 % schwere Symptome auf. Diese Verteilung der Symptomschwere zu Studienbeginn war vergleichbar zur Placebo-Gruppe. In der Exit-*DBPCFC* waren 96 % der mit AR101 behandelten Patienten aus der Completer-Population bei derselben Dosis symptomfrei. 4 % der Patienten zeigten milde und keine Patienten moderate oder schwere Symptome. In der Exit-*DBPCFC* der Placebo-Gruppe wurden aus der Completer-Population 16,7 % der Patienten ohne Symptome, 58,3 % mit milden, 16,7 % mit moderaten sowie 8,3 % mit schweren Symptomen beobachtet.

Tabelle 4-929: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei der Altersgruppe 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Schwere bei der ersten nicht tolerierten Dosis	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	Difference	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Screening	134	1,8507 (0,6314)	1	3	35	1,9143 (0,6122)	1	3	-0,0635	-0,2987-0,1716	0,5945	-
Exit	99	0,0404 (0,1979)	0	1	32	1,25 (0,762)	0	3	-1,2096	-1,3751--1,0441	<0,0001	-
Unterschied Exit-Screening	99	-1,7677 (0,6674)	-3	0	32	-0,6875 (0,8958)	-2	1	-1,0802	-1,3734--0,7869	<0,0001	-1,4934 (-1,9311--1,0558)

Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-929 zeigt den Vergleich des maximalen Schweregrades bei der ersten nicht tolerierten Dosis zu Studienbeginn mit derselben Dosis Erdnussprotein zu Studienende in der Studie ARC003 an. In der Screening-*DBPCFC* wiesen die Patienten aus der AR101-Gruppe einen Schweregrad mit dem Mittelwert 1,8507 auf, d. h. im Mittel entwickelten sie moderate Symptome bei ihrer nicht mehr als toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* verkleinerte sich der Mittelwert auf 0,0404. Demnach waren bei den Patienten im Mittel bei derselben Dosis keine Symptome mehr hervorgetreten. In der Screening-*DBPCFC* lag der Mittelwert für die Placebo-Gruppe bei 1,9143, in der Exit-*DBPCFC* wurde ein Mittelwert von 1,25 festgestellt. Dieser Unterschied in den beiden Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (p <0,0001).

Tabelle 4-930: Bewertung des Effekts der Behandlung auf den Schweregrad bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert

ARM AR101 vs. Placebo	186,16	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,14	0,706
Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt. Quelle: (143)		

In der Tabelle 4-930 ist der Behandlungseffekt auf den Schweregrad bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit in der Studie ARC003 dargestellt. Zwischen den Altersgruppen liegen keine signifikanten Behandlungseffekte vor (p = 0,706).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-931: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003

	AR101			Placebo		
	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)
Keine (0)	0 (0)	127 (96,2)	127 (77,4)	0 (0)	7 (22,6)	7 (14,6)
Mild (1)	45 (27,4)	5 (3,8)	5 (3)	15 (31,3)	12 (38,7)	18 (37,5)
Moderat (2)	99 (60,4)	0 (0)	0 (0)	31 (64,6)	10 (32,3)	15 (31,3)
Schwer (3)	20 (12,2)	0 (0)	0 (0)	2 (4,2)	2 (6,5)	2 (4,2)
Fehlend	0 (0)	0 (0)	32 (19,5)	0 (0)	0 (0)	6 (12,5)
Alle	164 (100)	132 (100)	164 (100)	48 (100)	31 (100)	48 (100)

Exit WR: Exit with replacement. Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-931 wird der maximale Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC003 dargestellt. Demzufolge stellt die Erhebung eine dosisabhängige Reduktion der Symptomschwere dar: Dieselbe individuelle nicht mehr tolerierte Dosis Erdnussprotein zu Studienbeginn wurde zu Studienende nochmals getestet.

In Tabelle 4-931 sind die Ergebnisse der Completer und der ITT-Population dargestellt. In der Screening-*DBPCFC* entwickelten 27,4 % der Patienten aus dem AR101-Arm milde Symptome, 60,4 % moderate sowie 12,2 % schwere Symptome bei ihrer individuell als nicht mehr toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. Diese Verteilung der Symptomschwere zu Studienbeginn war vergleichbar zur Placebo-Gruppe. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 96,2 % der mit AR101 behandelten Patienten aus der Completer-Population bei derselben Dosis keine Symptome mehr und 3,8 % zeigten milde Symptome. In der Placebo-Gruppe wurden in der Completer-Population in der Exit-*DBPCFC* 22,6 % der Patienten ohne Symptome beobachtet. 38,7 % der Patienten hatten milde, 32,3 % moderate und 6,5 % schwere Symptome.

Tabelle 4-932: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003

Schwere bei der ersten nicht tolerierten Dosis	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	Difference	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Screening	164	1,8476 (0,6127)	1	3	48	1,7292 (0,5355)	1	3	0,1184	-0,0745-0,3113	0,2277	-
Exit	132	0,0379 (0,1916)	0	1	42	1,2857 (0,805)	0	3	-1,2478	-1,3972--1,0985	<0,0001	-
Unterschied Exit-Screening	132	-1,7652 (0,6404)	-3	0	42	-0,4762 (0,8622)	-2	1	-1,289	-1,5336--1,0443	<0,0001	-1,853 (-2,251--1,455)

Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-932 zeigt den Vergleich des maximalen Schweregrades bei der ersten nicht tolerierten Dosis zu Studienbeginn mit derselben Dosis Erdnussprotein zu Studienende in der Studie ARC003 an. In der Screening-*DBPCFC* wiesen die Patienten aus der AR101-Gruppe

einen Schweregrad von 1,8476 im Mittel auf, d. h. sie entwickelten sie im Mittel moderate Symptome bei ihrer nicht mehr als toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* verringerte sich der Mittelwert auf 0,0379. Bei den Patienten konnten demnach im Mittel bei derselben Dosis keine Symptome mehr festgestellt werden. In der Placebo-Gruppe verbesserte sich die maximale Symptomschwere hingegen wenig. In der Screening-*DBPCFC* lag der mittlere Wert bei 1,7292, in der Exit-*DBPCFC* wurde ein Mittelwert von 1,2857 festgestellt. Die Abweichung in den beiden Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (p <0,0001).

Tabelle 4-933: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003

	AR101			Placebo		
	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)
Keine (0)	0 (0)	157 (95,7)	157 (75,5)	0 (0)	22 (38,6)	22 (28,9)
Mild (1)	64 (30,8)	6 (3,7)	6 (2,9)	20 (26,3)	22 (38,6)	26 (34,2)
Moderat (2)	117 (56,3)	1 (0,6)	1 (0,5)	49 (64,5)	12 (21,1)	23 (30,3)
Schwer (3)	27 (13)	0 (0)	0 (0)	7 (9,2)	1 (1,8)	3 (3,9)
Fehlend	0 (0)	0 (0)	44 (21,2)	0 (0)	0 (0)	2 (2,6)
Alle	208 (100)	164 (100)	208 (100)	76 (100)	57 (100)	76 (100)

Exit WR: Exit with replacement. Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-933 wird der maximale Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC003 dargestellt. Demzufolge stellt die Erhebung eine dosisabhängige Reduktion der Symptomschwere dar: Dieselbe individuelle nicht mehr tolerierte Dosis Erdnussprotein zu Studienbeginn wurde zu Studienende nochmals getestet.

Die Ergebnisse der Completer und der ITT-Population sind in Tabelle 4-933 dargestellt. In der Screening-*DBPCFC* wiesen 30,8 % der Patienten aus dem AR101-Arm milde Symptome auf, während 56,3 % moderate und 13 % schwere Symptome bei ihrer individuell als

nicht mehr toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein verzeichneten. Zu Studienbeginn war diese Verteilung der Symptomschwere vergleichbar zur Placebo-Gruppe. In der Exit-*DBPCFC* waren 95,7 % der mit AR101 behandelten Patienten aus der Completer-Population bei derselben Dosis frei von Symptomen, 3,7 % zeigten milde und ein Patient moderate Symptome. In der Placebo-Gruppe wurden in der Exit-*DBPCFC* in der Completer-Population 38,6 % der Patienten ohne und 38,6 % mit milden Symptomen beobachtet. 21,1 % der Patienten zeigten moderate sowie 1,8 % der Patienten schwere Symptome.

Tabelle 4-934: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003

Schwere bei der ersten nicht tolerierten Dosis	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	Difference	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Screening	208	1,8221 (0,6386)	1	3	76	1,8289 (0,5748)	1	3	-0,00683	-0,171-0,1573	0,9348	-
Exit	164	0,0488 (0,2428)	0	2	74	1,0946 (0,8785)	0	3	-1,0458	-1,1917--0,9	<0,0001	-
Unterschied Exit-Screening	164	-1,75 (0,6862)	-3	0	74	-0,7297 (0,9551)	-2	1	-1,0203	-1,2353--0,8053	<0,0001	-1,315 (-1,613--1,016)

Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-934 ist der Vergleich des maximalen Schweregrades bei der ersten nicht tolerierten Dosis zu Studienbeginn mit derselben Dosis Erdnussprotein zu Studienende in der Studie ARC003 aufgeführt. In der Screening-*DBPCFC* konnten bei den Patienten aus der AR101-Gruppe ein Schweregrad von 1,8221 im Mittel festgestellt werden, d. h. sie wiesen im Mittel moderate Symptome bei ihrer nicht mehr als toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein auf. In der Exit-*DBPCFC* sank der Mittelwert auf 0,0488. Die Patienten waren demnach im Mittel bei derselben Dosis symptomfrei. In der Placebo-Gruppe war die Verbesserung für die maximale Symptomschwere hingegen unerheblich. In der Screening-*DBPCFC* war der Mittelwert bei 1,8289, in der Exit-*DBPCFC* zeigte sich ein Mittelwert von 1,0946. In den beiden Behandlungsgruppen ist der Unterschied statistisch signifikant (p <0,0001).

Tabelle 4-935: Bewertung des Effekts der Behandlung auf den Schweregrad bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	186,36	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,58	0,4476
Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt. Quelle: (143)		

In der Tabelle 4-935 ist der Behandlungseffekt auf den Schweregrad bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den weiblichen und männlichen Patienten in der Studie ARC003 dargestellt. Zwischen den Geschlechtsgruppen liegen keine signifikanten Behandlungseffekte vor (p = 0,4476).

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-936: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003

	AR101			Placebo		
	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)
Keine (0)	0 (0)	230 (95,4)	230 (76,2)	0 (0)	23 (33,8)	23 (23)
Mild (1)	86 (28,5)	10 (4,1)	10 (3,3)	24 (24)	24 (35,3)	32 (32)

Moderat (2)	179 (59,3)	1 (0,4)	1 (0,3)	68 (68)	18 (26,5)	33 (33)
Schwer (3)	37 (12,3)	0 (0)	0 (0)	8 (8)	3 (4,4)	5 (5)
Fehlend	0 (0)	0 (0)	61 (20,2)	0 (0)	0 (0)	7 (7)
Alle	302 (100)	241 (100)	302 (100)	100 (100)	68 (100)	100 (100)

Exit WR: Exit with replacement. Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-936 wird der maximale Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 dargestellt. Demzufolge stellt die Erhebung eine dosisabhängige Reduktion der Symptomschwere dar: Dieselbe individuelle nicht mehr tolerierte Dosis Erdnussprotein zu Studienbeginn wurde zu Studienende nochmals getestet.

In Tabelle 4-936 sind die Ergebnisse der Completer und der ITT-Population dargestellt. In der Screening-*DBPCFC* entwickelten 28,5 % der Patienten aus dem AR101-Arm milde Symptome, 59,3 % moderate sowie 12,3 % schwere Symptome bei ihrer individuell als nicht mehr toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. Diese Verteilung der Symptomschwere zu Studienbeginn war vergleichbar zur Placebo-Gruppe. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 95,4 % der mit AR101 behandelten Patienten aus der Completer-Population bei derselben Dosis keine Symptome mehr, 4,1 % zeigten milde und ein Patient moderate Symptome. In der Placebo-Gruppe wurden in der Exit-*DBPCFC* in der Completer-Population 33,8 % der Patienten ohne Symptome, 35,3 % mit milden, 26,5 % mit moderaten sowie 4,4 % mit schweren Symptomen beobachtet.

Tabelle 4-937: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003

Schwere bei der ersten nicht tolerierten Dosis	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	Difference	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Screening	302	1,8377 (0,6182)	1	3	100	1,84 (0,5453)	1	3	-0,00225	-0,1386-0,1341	0,9741	-

Exit	241	0,0498 (0,2363)	0	2	93	1,2151 (0,8828)	0	3	-1,1653	-1,2868--1,0437	<0,0001	-
Unterschied Exit-Screening	241	-1,7676 (0,6677)	-3	0	93	-0,6452 (0,9628)	-2	1	-1,1225	-1,3052--0,9397	<0,0001	-1,479 (-1,744--1,215)

Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (143)

Der Tabelle 4-937 kann der Vergleich des maximalen Schweregrades bei der ersten nicht tolerierten Dosis zu Studienbeginn mit derselben Dosis Erdnussprotein zu Studienende bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 entnommen werden. In der Screening-*DBPCFC* wiesen die Patienten aus der AR101-Gruppe im Mittel einen Schweregrad von 1,8377 auf, d. h. sie zeigten im Mittel moderate Symptome bei ihrer nicht mehr als toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* verringerte sich der Mittelwert auf 0,0498. Bei den Patienten konnten demnach im Mittel bei derselben Dosis keine Symptome mehr beobachtet werden. In der Placebo-Gruppe verbesserte sich die maximale Symptomschwere hingegen kaum und in der Screening-*DBPCFC* lag der Mittelwert bei 1,84, in der Exit-*DBPCFC* wurde ein Mittelwert von 1,2151 festgestellt. Dieser Unterschied in den beiden Behandlungsgruppen ist statistisch bedeutsam (p <0,0001).

Tabelle 4-938: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003

	AR101			Placebo		
	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)
Keine (0)	0 (0)	54 (98,2)	54 (77,1)	0 (0)	6 (30)	6 (25)
Mild (1)	23 (32,9)	1 (1,8)	1 (1,4)	11 (45,8)	10 (50)	12 (50)
Moderat (2)	37 (52,9)	0 (0)	0 (0)	12 (50)	4 (20)	5 (20,8)
Schwer (3)	10 (14,3)	0 (0)	0 (0)	1 (4,2)	0 (0)	0 (0)
Fehlend	0 (0)	0 (0)	15 (21,4)	0 (0)	0 (0)	1 (4,2)
Alle	70 (100)	55 (100)	70 (100)	24 (100)	20 (100)	24 (100)

Exit WR: Exit with replacement. Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-938 wird der maximale Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 dargestellt. Demzufolge stellt die Erhebung eine dosisabhängige Reduktion der Symptomschwere dar: Dieselbe individuelle nicht mehr tolerierte Dosis Erdnussprotein zu Studienbeginn wurde zu Studienende erneut getestet.

Die Ergebnisse der Completer und der ITT-Population sind in Tabelle 4-938 dargestellt. In der Screening-*DBPCFC* wiesen 32,9 % der Patienten aus dem AR101-Arm milde Symptome auf, während 52,9 % moderate sowie 14,3 % schwere Symptome bei ihrer individuell als nicht mehr toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein zeigten. Diese Verteilung der Symptomschwere zu Studienbeginn war vergleichbar zu der Verteilung der Placebo-Gruppe. In der Exit-*DBPCFC* wurden bei 98,2 % der mit AR101 behandelten Patienten aus der Completer-Population bei derselben Dosis keine Symptome mehr beobachtet, 1,8 % zeigten milde und kein Patient moderate und schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe hatten in der Exit-*DBPCFC* in der Completer-Population 30 % der Patienten keine Symptome, 50 % milde, 20 % moderate sowie kein Patient schwere Symptome.

Tabelle 4-939: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003

Schwere bei der ersten nicht tolerierten Dosis	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	Difference	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Screening	70	1,8143 (0,6658)	1	3	24	1,5833 (0,5836)	1	3	0,231	-0,0726-0,5345	0,1342	-
Exit	55	0,0182 (0,1348)	0	1	23	0,9565 (0,7057)	0	2	-0,9383	-1,1344--0,7423	<0,0001	-
Unterschied Exit-Screening	55	-1,7091 (0,6575)	-3	0	23	-0,6087 (0,7827)	-2	1	-1,1004	-1,4446--0,7561	<0,0001	-1,6015 (-2,1493--1,0538)

Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (143)

In Tabelle 4-939 ist der Vergleich des maximalen Schweregrades bei der ersten nicht tolerierten Dosis zu Studienbeginn mit derselben Dosis Erdnussprotein zu Studienende in der Studie ARC003 dargestellt. In der Screening-*DBPCFC* wurde bei den Patienten aus der AR101-Gruppe ein Schweregrad von 1,8143 im Mittel verzeichnet, d. h. sie entwickelten im Mittel moderate Symptome bei ihrer nicht mehr als toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* verringerte sich der Mittelwert auf 0,0182. Die Patienten zeigten demnach im Mittel bei derselben Dosis keine Symptome mehr. In der Placebo-Gruppe besserte sich die maximale Symptomschwere hingegen wenig. In der Screening-*DBPCFC* ergab sich der Mittelwert 1,5833, in der Exit-*DBPCFC* wurde ein Mittelwert von 0,9565 festgestellt. In den beiden Behandlungsgruppen ist dieser Unterschied statistisch signifikant (p <0,0001).

Tabelle 4-940: Bewertung des Effekts der Behandlung auf den Schweregrad bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit zwischen den regionalen Gruppen in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert

ARM AR101 vs. Placebo	185,98	<0,0001
Region Europa vs. Nordamerika	0,31	0,5802
Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt. Quelle: (143)		

In der Tabelle 4-940 ist der Behandlungseffekt auf den Schweregrad bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit in der Studie ARC003 dargestellt. Zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa liegen keine signifikanten Behandlungseffekte vor (p = 0,5802).

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Tabelle 4-941: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

	AR101			Placebo		
	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)
Keine (0)	0 (0)	249 (96,1)	249 (96,1)	0 (0)	26 (33,8)	26 (24,8)
Mild (1)	83 (32)	9 (3,5)	9 (3,5)	31 (29,5)	30 (39)	40 (38,1)
Moderat (2)	146 (56,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	66 (62,9)	20 (26)	36 (34,3)
Schwer (3)	30 (11,6)	0 (0)	0 (0)	8 (7,6)	1 (1,3)	3 (2,9)
Fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alle	259 (100)	259 (100)	259 (100)	105 (100)	77 (100)	105 (100)
Exit WR: Exit with replacement. Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.						

Quelle: (143)

In der Tabelle 4-941 wird der maximale Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC003 dargestellt. Demnach stellt die Erhebung eine dosisabhängige Reduktion der Symptomschwere dar: Dieselbe individuelle nicht mehr tolerierte Dosis Erdnussprotein zu Studienbeginn wurde zu Studienende nochmals getestet.

In Tabelle 4-941 sind die Ergebnisse der Completer und der ITT-Population dargestellt. In der Screening-*DBPCFC* zeigten 32 % der Patienten aus dem AR101-Arm milde Symptome, 56,4 % moderate sowie 11,6 % schwere Symptome bei ihrer individuell als nicht mehr toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. Diese Verteilung der Symptomschwere zu Studienbeginn war vergleichbar zur Placebo-Gruppe. In der Exit-*DBPCFC* konnten bei 96,1 % der mit AR101 behandelten Patienten aus der Completer-Population bei derselben Dosis keine Symptome mehr beobachtet werden, 3,5 % zeigten milde und ein Patient moderate Symptome. Zudem besaßen in der Placebo-Gruppe in der Exit-*DBPCFC* in der Completer-Population 33,8 % der Patienten keine Symptome, 39 % milde, 26 % mit moderate sowie 1,3 % schwere Symptome.

Tabelle 4-942: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Schwere bei der ersten nicht tolerierten Dosis	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	Difference	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Screening	259	1,7954 (0,6292)	1	3	105	1,781 (0,5715)	1	3	0,0144	-0,1251-0,1539	0,8391	-
Exit	259	0,0425 (0,2204)	0	2	105	1,1524 (0,8295)	0	3	-1,1099	-1,2196--1,0003	<0,0001	-
Unterschied Exit-Screening	259	-1,7529 (0,6594)	-3	0	105	-0,6286 (0,9329)	-2	1	-1,1243	-1,2946--0,9541	<0,0001	-1,507 (-1,758--1,255)

Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-942 zeigt den Vergleich des maximalen Schweregrades bei der ersten nicht tolerierten Dosis zu Studienbeginn mit derselben Dosis Erdnussprotein zu Studienende in der Studie ARC003. In der Screening-*DBPCFC* konnte bei den Patienten aus der AR101-Gruppe ein Schweregrad von 1,7954 im Mittel festgestellt werden, d. h. sie entwickelten im Mittel moderate Symptome bei ihrer nicht mehr als toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* verkleinerte sich der Mittelwert auf 0,0425. Die Patienten zeigten demnach im Mittel bei derselben Dosis keine Symptome mehr. In der Placebo-Gruppe verbesserte sich die maximale Symptomschwere hingegen kaum. In der Screening-*DBPCFC* war der Mittelwert bei 1,781, in der Exit-*DBPCFC* wurde ein Mittelwert von 1,1524 festgestellt. Dieser Unterschied in den zwei Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (p <0,0001).

Tabelle 4-943: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

	AR101			Placebo		
	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)
Keine (0)	0 (0)	35 (94,6)	35 (31)	0 (0)	3 (27,3)	3 (15,8)
Mild (1)	26 (23)	2 (5,4)	2 (1,8)	4 (21,1)	4 (36,4)	4 (21,1)
Moderat (2)	70 (61,9)	0 (0)	0 (0)	14 (73,7)	2 (18,2)	2 (10,5)
Schwer (3)	17 (15)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)	2 (18,2)	2 (10,5)
Fehlend	0 (0)	0 (0)	76 (67,3)	0 (0)	0 (0)	8 (42,1)
Alle	113 (100)	37 (100)	113 (100)	19 (100)	11 (100)	19 (100)

Exit WR: Exit with replacement. Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-943 wird der maximale Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC003 dargestellt. Demzufolge stellt die Erhebung eine von der Dosis abhängige Reduktion der Symptomschwere dar: Dieselbe individuelle nicht mehr tolerierte Dosis Erdnussprotein zu Studienbeginn wurde zu Studienende nochmals getestet.

In Tabelle 4-943 sind die Ergebnisse der Completer und der ITT-Population dargestellt. In der Screening-*DBPCFC* entwickelten 23 % der Patienten aus dem AR101-Arm milde Symptome, 61,9 % moderate sowie 15 % schwere Symptome bei ihrer individuell als nicht mehr toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. Diese Verteilung der Symptomschwere zu Studienbeginn war vergleichbar zur Placebo-Gruppe. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 94,6 % der mit AR101 behandelten Patienten aus der Completer-Population bei derselben Dosis keine Symptome mehr, bei 5,4 % der Patienten waren milde und bei keinem Patienten moderate und schwere Symptome aufgetreten. In der Placebo-Gruppe wurden in der Exit-*DBPCFC* in der Completer-Population 27,3 % der Patienten ohne Symptome, 36,4 % mit milden, 18,2 % mit moderaten sowie 18,2 % mit schweren Symptomen beobachtet.

Tabelle 4-944: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Schwere bei der ersten nicht tolerierten Dosis	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	Difference	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Screening	113	1,9204 (0,6144)	1	3	19	1,8421 (0,5015)	1	3	0,0782	-0,2161-0,3726	0,5998	-
Exit	37	0,0541 (0,2292)	0	1	11	1,2727 (1,1037)	0	3	-1,2187	-1,601--0,8363	<0,0001	-
Unterschied Exit-Screening	37	-1,7838 (0,7124)	-3	0	11	-0,7273 (0,9045)	-2	1	-1,0565	-1,5807--0,5323	0,0002	-1,4232 (-2,154--0,6924)

Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-944 zeigt den Vergleich des maximalen Schweregrades bei der ersten nicht tolerierten Dosis zu Studienbeginn mit derselben Dosis Erdnussprotein zu Studienende in der Studie ARC003 an. In der Screening-*DBPCFC* wiesen die Patienten aus der AR101-Gruppe einen Schweregrad von 1,9204 im Mittel auf, d. h. sie zeigten im Mittel moderate Symptome bei ihrer nicht mehr als toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* verringerte sich der Mittelwert auf 0,0541. Die Patienten entwickelten demnach im Mittel bei derselben Dosis keine Symptome mehr. In der Placebo-Gruppe verbesserte sich die maximale Symptomschwere hingegen kaum. In der

Screening-*DBPCFC* lag der Mittelwert bei 1,8421, in der Exit-*DBPCFC* wurde ein Mittelwert von 1,2727 festgestellt. Dieser Unterschied in den beiden Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (p = 0,0002).

Tabelle 4-945: Bewertung des Effekts der Behandlung auf den Schweregrad bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit zwischen den Gruppen mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	186,17	<0,0001
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,17	0,6841
Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt. Quelle: (143)		

In der Tabelle 4-945 ist der Behandlungseffekt auf den Schweregrad bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit in der Studie ARC003 dargestellt. Zwischen den Gruppen mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 liegen keine signifikanten Behandlungseffekte vor (p = 0,6841).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-946: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003

	AR101			Placebo		
	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)
Keine (0)	0 (0)	140 (94,6)	140 (70,7)	0 (0)	17 (37,8)	17 (26,2)
Mild (1)	59 (29,8)	7 (4,7)	7 (3,5)	16 (24,6)	16 (35,6)	23 (35,4)
Moderat (2)	114 (57,6)	1 (0,7)	1 (0,5)	41 (63,1)	10 (22,2)	17 (26,2)
Schwer (3)	25 (12,6)	0 (0)	0 (0)	8 (12,3)	2 (4,4)	2 (3,1)
Fehlend	0 (0)	0 (0)	50 (25,3)	0 (0)	0 (0)	6 (9,2)
Alle	198 (100)	148 (100)	198 (100)	65 (100)	45 (100)	65 (100)

Exit WR: Exit with replacement. Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-946 wird der maximale Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 dargestellt. Demzufolge stellt die Erhebung eine dosisabhängige Reduktion der Symptomschwere dar: Dieselbe individuelle nicht mehr tolerierte Dosis Erdnussprotein zu Studienbeginn wurde zu Studienende nochmals getestet.

In Tabelle 4-946 sind die Ergebnisse der Completer und der ITT-Population dargestellt. In der Screening-*DBPCFC* entwickelten 29,8 % der Patienten aus dem AR101-Arm milde Symptome, 57,6 % moderate und 12,6 % schwere Symptome bei ihrer individuell als nicht mehr toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. Diese Verteilung der Symptomschwere zu Studienbeginn mit der Placebo-Gruppe vergleichbar. In der Exit-*DBPCFC* konnte bei 94,6 % der mit AR101 behandelten Patienten aus der Completer-Population bei derselben Dosis keine Symptome mehr beobachtet werden, 4,7 % zeigten milde und ein Patient moderate Symptome. In der Placebo-Gruppe wurden in der Exit-*DBPCFC* in der Completer-Population 37,8 % der Patienten ohne Symptome, 35,6 % mit milden, 22,2 % mit moderaten sowie 4,4 % mit schweren Symptomen festgestellt.

Tabelle 4-947: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003

Schwere bei der ersten nicht tolerierten Dosis	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	Difference	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Screening	198	1,8283 (0,6299)	1	3	65	1,8769 (0,5997)	1	3	-0,0486	-0,2239-0,1266	0,5852	-
Exit	148	0,0608 (0,2667)	0	2	59	1,0678 (0,8482)	0	3	-1,007	-1,1601--0,8538	<0,0001	-
Unterschied Exit-Screening	148	-1,7365 (0,6532)	-3	0	59	-0,8305 (0,9853)	-2	1	-0,906	-1,1373--0,6747	<0,0001	-1,195 (-1,518--0,872)

Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (143)

Der Vergleich des maximalen Schweregrades bei der ersten nicht tolerierten Dosis zu Studienbeginn mit derselben Dosis Erdnussprotein zu Studienende in der Studie ARC003 kann der Tabelle 4-947 entnommen werden. In der Screening-*DBPCFC* wiesen die Patienten aus der AR101-Gruppe einen Schweregrad von 1,8283 im Mittel auf, d. h. sie zeigten im Mittel moderate Symptome bei ihrer nicht mehr als toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* verringerte sich der Mittelwert auf 0,0608. Die Patienten entwickelten demnach im Mittel bei derselben Dosis keine Symptome mehr. In der Placebo-Gruppe verbesserte sich die maximale Symptomschwere hingegen kaum. In der Screening-*DBPCFC* lag der Mittelwert bei 1,8769, in der Exit-*DBPCFC* wurde ein Mittelwert von 1,0678 festgestellt. Dieser Unterschied in den beiden Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (p <0,0001).

Tabelle 4-948: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003

	AR101			Placebo		
	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)

Keine (0)	0 (0)	144 (97,3)	144 (82,8)	0 (0)	12 (27,9)	12 (20,3)
Mild (1)	50 (28,7)	4 (2,7)	4 (2,3)	19 (32,2)	18 (41,9)	21 (35,6)
Moderat (2)	102 (58,6)	0 (0)	0 (0)	39 (66,1)	12 (27,9)	21 (35,6)
Schwer (3)	22 (12,6)	0 (0)	0 (0)	1 (1,7)	1 (2,3)	3 (5,1)
Fehlend	0 (0)	0 (0)	26 (14,9)	0 (0)	0 (0)	2 (3,4)
Alle	174 (100)	148 (100)	174 (100)	59 (100)	43 (100)	59 (100)

Exit WR: Exit with replacement. Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-948 wird der maximale Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003 dargestellt. Demzufolge stellt die Erhebung eine dosisabhängige Reduktion der Symptomschwere dar: Dieselbe individuelle nicht mehr tolerierte Dosis Erdnussprotein zu Studienbeginn wurde zu Studienende nochmals getestet.

In Tabelle 4-948 sind die Ergebnisse der Completer und der ITT-Population dargestellt. In der Screening-*DBPCFC* entwickelten 28,7 % der Patienten aus dem AR101-Arm milde Symptome, 58,6 % moderate sowie 12,6 % schwere Symptome bei ihrer individuell als nicht mehr toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. Diese Verteilung der Symptomschwere zu Studienbeginn war vergleichbar zur Placebo-Gruppe. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 97,3 % der mit AR101 behandelten Patienten aus der Completer-Population bei derselben Dosis keine Symptome mehr, 2,7 % hatten milde und kein Patient moderate und schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe wurden in der Exit-*DBPCFC* in der Completer-Population 27,9 % der Patienten ohne Symptome, 41,9 % mit milden, 27,9 % mit moderaten sowie ein Patient mit schweren Symptomen beobachtet.

Tabelle 4-949: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003

Schwere bei der	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo

ersten nicht tolerierten Dosis	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	Difference	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Screening	174	1,8391 (0,6246)	1	3	59	1,6949 (0,5001)	1	3	0,1442	-0,0327-0,321	0,1096	-
Exit	148	0,027 (0,1627)	0	1	57	1,2632 (0,8562)	0	3	-1,2361	-1,3808--1,0915	<0,0001	-
Unterschied Exit-Screening	148	-1,777 (0,6783)	-3	0	57	-0,4386 (0,8241)	-2	1	-1,3384	-1,5602--1,1167	<0,0001	-1,864 (-2,219--1,509)
Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt. Quelle: (143)												

Die Tabelle 4-949 zeigt den Vergleich des maximalen Schweregrades bei der ersten nicht tolerierten Dosis zu Studienbeginn mit derselben Dosis Erdnussprotein zu Studienende in der Studie ARC003 an. In der Screening-*DBPCFC* war der Schweregrad für die Patienten aus der AR101-Gruppe 1,8391 im Mittel, d. h. sie zeigten im Mittel moderate Symptome bei ihrer nicht mehr als toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* verringerte sich der Mittelwert auf 0,027. Die Patienten entwickelten demnach im Mittel bei derselben Dosis keine Symptome mehr. In der Placebo-Gruppe verbesserte sich die maximale Symptomschwere hingegen kaum. In der Screening-*DBPCFC* lag der Mittelwert bei 1,6949, in der Exit-*DBPCFC* wurde ein Mittelwert von 1,2632 festgestellt. Dieser Unterschied in den beiden Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (p <0,0001).

Tabelle 4-950: Bewertung des Effekts der Behandlung auf den Schweregrad bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit zwischen den Gruppen mit und ohne Asthma in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	186,65	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	1,21	0,271
Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus		

Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-950 ist der Behandlungseffekt auf den Schweregrad bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit in der Studie ARC003 dargestellt. Zwischen den Patienten mit und ohne Asthma liegen keine signifikanten Behandlungseffekte vor (p = 0,271).

Reduktion der Symptomschwere in der Studie ARC004

Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC, insgesamt und nach Systemorganklasse in der Studie ARC004

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-951: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen bei den Patienten zwischen 4 – 11 Jahren (Studie ARC004)

Maximale Symptomschwere (Schweregrad)	Kohorte 1 28 Wochen N = 63	Kohorte 3A 56 Wochen N = 22
Anzahl Probanden, die mind. 1 Dosis Erdnussprotein erhalten haben	61	19
Fehlend	2	3
Maximaler Schweregrad		
Jegliche Symptome (1-5)	26 (42,62%)	7 (36,84%)
Keine (0)	35 (57,38%)	12 (63,16%)
Mild (1)	17 (27,8 %)	6 (31,58%)
Moderat (2)	7 (11,48%)	1 (5,26%)
Schwer (3)	2 (3,28%)	0 (0%)
Lebensbedrohlich (4)	0 (0%)	0 (0%)
Tod (5)	0 (0%)	0 (0%)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-120 zeigt den maximalen Schweregrad bei allen getesteten Dosen in der Studie ARC004 bei den Patienten zwischen 4 – 11 Jahren, wobei die höchste getestete Dosis 2000 mg Erdnussprotein (kumulativ 4043 mg) betrug. Bei 42,62 %der Patienten aus der

Kohorte 1 sowie 36,84 % der Patienten zwischen 4 – 11 Jahren aus Kohorte 3A wurden dosisabhängige Symptome beobachtet. In der Kohorte 1 zeigten sich demnach bei 57,38 % der Patienten keine Symptome, bei 27,87 % maximal milde, bei 11,48 % maximal moderate sowie bei 3,28 % schwere Symptome. In der Kohorte 3A zeigten sich bei 63,16 % der Patienten keine Symptome. Bei 31,58 % wurden maximal milde sowie bei 5,26 % maximal moderate Symptome festgestellt.

Tabelle 4-952: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen bei den Patienten zwischen 12 – 17 Jahren (Studie ARC004)

Maximale Symptomschwere (Schweregrad)	Kohorte 1 28 Wochen N = 63	Kohorte 3A 56 Wochen N = 22
Anzahl Probanden, die mind. 1 Dosis Erdnussprotein erhalten haben	42	7
Fehlend	7	2
Maximaler Schweregrad		
Jegliche Symptome (1-5)	26 (61,9%)	1 (14,29%)
Keine (0)	16 (38,1%)	6 (85,71%)
Mild (1)	13 (30,95%)	1 (14,29%)
Moderat (2)	13 (30,95%)	0 (0%)
Schwer (3)	0 (0%)	0 (0%)
Lebensbedrohlich (4)	0 (0%)	0 (0%)
Tod (5)	0 (0%)	0 (0%)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-952 wird der maximale Schweregrad bei allen getesteten Dosen in der Studie ARC004 bei den Patienten zwischen 12 – 17 Jahren angezeigt, die höchste getestete Dosis war hierbei 2000 mg Erdnussprotein (kumulativ 4043 mg). Bei 61,9 %der Patienten aus der Kohorte 1 sowie 14,29 % der Patienten zwischen 12 – 17 Jahren aus Kohorte 3A wurden dosisabhängige Symptome festgestellt. In der

Kohorte 1 zeigten sich somit bei 38,1 % der Patienten keine Symptome, bei 30,95 % maximal milde und bei 30,95 % maximal moderate Symptome. In der Kohorte 3A wurden bei 85,71 % der Patienten keine Symptome festgestellt. Bei einem Patienten (14,29 %) wurden maximal milde Symptome nachgewiesen.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-953: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen bei den weiblichen Patienten (Studie ARC004)

Maximale Symptomschwere (Schweregrad)	Kohorte 1 28 Wochen N = 63	Kohorte 3A 56 Wochen N = 22
Anzahl Probanden, die mind. 1 Dosis Erdnussprotein erhalten haben	49	12
Fehlend	3	2
Maximaler Schweregrad		
Jegliche Symptome (1-5)	25 (51,02%)	3 (25%)
Keine (0)	24 (48,98%)	9 (75%)
Mild (1)	13 (26,53%)	3 (25%)
Moderat (2)	11 (22,45%)	0 (0%)
Schwer (3)	1 (2,04%)	0 (0%)
Lebensbedrohlich (4)	0 (0%)	0 (0%)
Tod (5)	0 (0%)	0 (0%)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-953 zeigt den maximalen Schweregrad bei allen getesteten Dosen in der Studie ARC004 bei den weiblichen Patienten, wobei die höchste getestete Dosis 2000 mg Erdnussprotein (kumulativ 4043 mg) betrug. Bei 51,02 % der weiblichen Patienten aus der Kohorte 1 sowie 25 % der weiblichen Patienten aus Kohorte 3A wurden dosisabhängige Symptome beobachtet. In der Kohorte 1 zeigten sich bei

48,98 % der weiblichen Patienten keine Symptome, bei 26,53 % maximal milde, bei 22,45 % maximal moderate sowie bei 2,04 % schwere Symptome. In der Kohorte 3A zeigten sich bei 75 % der weiblichen Patienten keine Symptome. Bei 25 % wurden maximal milde Symptome festgestellt.

Tabelle 4-954: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen bei den männlichen Patienten (Studie ARC004)

Maximale Symptomschwere (Schweregrad)	Kohorte 1 28 Wochen N = 63	Kohorte 3A 56 Wochen N = 22
Anzahl Probanden, die mind. 1 Dosis Erdnussprotein erhalten haben	54	14
Fehlend	6	3
Maximaler Schweregrad		
Jegliche Symptome (1-5)	27 (50%)	5 (33,71%)
Keine (0)	27 (50%)	9 (64,29%)
Mild (1)	17 (31,48%)	4 (28,57%)
Moderat (2)	9 (16,67%)	1 (7,14%)
Schwer (3)	1 (1,85%)	0 (0%)
Lebensbedrohlich (4)	0 (0%)	0 (0%)
Tod (5)	0 (0%)	0 (0%)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-954 wird der maximale Schweregrad bei allen getesteten Dosen in der Studie ARC004 bei den männlichen Patienten angezeigt, die höchste getestete Dosis war 2000 mg Erdnussprotein (kumulativ 4043 mg). Bei 50 % der männlichen Patienten aus der Kohorte 1 sowie 33,71 % der männlichen Patienten aus Kohorte 3A wurden dosisabhängige Symptome festgestellt. In der Kohorte 1 zeigten sich somit bei 50 % der männlichen Patienten keine Symptome, bei 31,48 % maximal milde, bei 16,67 % maximal moderate und

bei 1,85 % der männlichen Patienten schwere Symptome. In der Kohorte 3A wurden bei 64,29 % der Patienten keine Symptome festgestellt. Bei 28,57 % der männlichen Patienten wurden maximal milde und bei 7,14 % maximal moderate Symptome nachgewiesen.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-955: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC004)

Maximale Symptomschwere (Schweregrad)	Kohorte 1 28 Wochen N = 47	Kohorte 3A 56 Wochen N = 14
Anzahl Probanden, die mind. 1 Dosis Erdnussprotein erhalten haben	43	11
Fehlend	4	3
Maximaler Schweregrad		
Jegliche Symptome (1-5)	27 (62,79)	4 (36,36)
Keine (0)	16 (37,21)	7 (63,64)
Mild (1)	15 (34,88)	3 (27,27)
Moderat (2)	11 (25,58)	1 (9,09)
Schwer (3)	1 (2,33)	0 (0)
Lebensbedrohlich (4)	0 (0)	0 (0)
Tod (5)	0 (0)	0 (0)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-955 zeigt den maximalen Schweregrad bei allen getesteten Dosen in der Studie ARC004 bei den Patienten mit Asthma, wobei die höchste getestete Dosis 2000 mg Erdnussprotein (kumulativ 4043 mg) betrug. Bei 62,79% der Patienten aus der Kohorte 1 sowie 36,36 % der Patienten aus Kohorte 3A wurden dosisabhängige Symptome beobachtet. In der Kohorte 1 zeigten sich bei 37,21 % der Patienten keine Symptome, bei 34,88 % maximal milde, bei 25,58 % maximal moderate sowie bei 2,33 % schwere Symptome. In der

Kohorte 3A zeigten sich bei 6,64 % der Patienten keine Symptome. Bei 27,27 % wurden maximal milde Symptome und bei 9,09 % maximal moderate Symptome festgestellt.

Tabelle 4-956: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC004)

Maximale Symptomschwere (Schweregrad)	Kohorte 1 28 Wochen N = 62	Kohorte 3A 56 Wochen N = 17
Anzahl Probanden, die mind. 1 Dosis Erdnussprotein erhalten haben	60	15
Fehlend	2	2
Maximaler Schweregrad		
Jegliche Symptome (1-5)	25 (41,67)	4 (26,67)
Keine (0)	35 (58,33)	11 (73,33)
Mild (1)	15 (25)	4 (26,67)
Moderat (2)	9 (15)	0 (0)
Schwer (3)	1 (1,67)	0 (0)
Lebensbedrohlich (4)	0 (0)	0 (0)
Tod (5)	0 (0)	0 (0)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-956 wird der maximale Schweregrad bei allen getesteten Dosen in der Studie ARC004 bei den Patienten ohne Asthma angezeigt, die höchste getestete Dosis war 2000 mg Erdnussprotein (kumulativ 4043 mg). Bei 41,67 % der Patienten aus der Kohorte 1 sowie 26,67 % der Patienten aus Kohorte 3A wurden dosisabhängige Symptome festgestellt. In der Kohorte 1 zeigten sich somit bei 58,33 % der Patienten keine Symptome, bei 25 % maximal milde, bei 15 % maximal moderate und bei 1,67 % der Patienten schwere

Symptome. In der Kohorte 3A wurden bei 73,33 % der Patienten keine Symptome festgestellt. Bei 26,67 % der Patienten wurden maximal milde Symptome nachgewiesen.

→*Alter (4 – 11 Jahre; 12 – 17 Jahre)*

Tabelle 4-957: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 – 11 Jahren, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC004)

Maximale Symptomschwere (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Allergic reactions to the skin (Allergische Reaktionen der Haut)	
	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)
Keine (0)	57 (93,4)	18 (94,7)	55 (90,2)	15 (78,9)	60 (98,4)	19 (100)	54 (88,5)	19 (100)
Mild (1)	4 (6,6)	1 (5,3)	6 (9,8)	4 (21,1)	1 (1,6)	0 (0%)	4 (6,6)	0 (0)
Moderat (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,6)	0 (0)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3,3)	0 (0)
Summe	61 (100)	19 (100)	61 (100)	19 (100)	61 (100)	19 (100)	61 (100)	19 (100)
Fehlend	2	3	2	3	2	3	2	3

Quelle: (144)

Die Tabelle 4-957 zeigt den maximalen Schweregrad bei allen Patienten zwischen 4 – 11 Jahren dosisunabhängig über alle Stufen, aufgeteilt nach Systemorganklassen, aus der Studie ARC004. Bei den Patienten zwischen 4 – 11 Jahren aus der Kohorte 1 zeigten 93,4 % bei allen getesteten Dosen Erdnussprotein keine respiratorischen Symptome, 6,6 % zeigten hierbei maximal milde Symptome. In der Kohorte 3A lag der Anteil der Patienten zwischen 4 – 11 Jahren ohne respiratorische Symptome bei 94,7 %. 5,3 % wiesen maximal milde Symptome auf. Ein ähnliches Bild zeigte sich für die anderen erhobenen Organklassen. Hinsichtlich gastrointestinaler Beschwerden zeigten 90,2 % der Patienten zwischen 4 – 11 Jahren aus der Kohorte 1 keine Symptome, 9,8 % maximal milde Symptome als maximalen Schweregrad. Im Vergleich dazu wiesen in der Kohorte 3A 78,9 % keine Symptome und 21,1 % maximal milde Symptome auf. Bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden zeigten 98,4 % der Patienten zwischen 4 – 11 Jahren aus der Kohorte 1 keine

Symptome in allen getesteten Dosen Erdnussprotein sowie 1,6 % milde Symptome als maximale Symptomschwere. In der Kohorte 3A zeigte kein Patient zwischen 4 – 11 Jahren Symptome in dieser Systemorganklasse auf.

Tabelle 4-958: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 – 17 Jahren, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC004)

Maximale Symptomschwere (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Allergic reactions to the skin (Allergische Reaktionen der Haut)	
	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)
Keine (0)	57 (93,4)	18 (94,7)	55 (90,2)	15 (78,9)	60 (98,4)	19 (100)	54 (88,5)	19 (100)
Mild (1)	4 (6,6)	1 (5,3)	6 (9,8)	4 (21,1)	1 (1,6)	0 (0%)	4 (6,6)	0 (0)
Moderat (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,6)	0 (0)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3,3)	0 (0)
Summe	61 (100)	19 (100)	61 (100)	19 (100)	61 (100)	19 (100)	61 (100)	19 (100)
Fehlend	2	3	2	3	2	3	2	3

Quelle: (144)

In der Tabelle 4-958 wird der maximale Schweregrad bei allen Patienten zwischen 12 – 17 Jahren dosisunabhängig über alle Stufen, aufgeteilt nach Systemorganklassen, aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 zeigten 93,4 % der Patienten bei allen getesteten Dosen Erdnussprotein keine respiratorischen Symptome. 6,6 % zeigten hierbei maximal milde Symptome. In der Kohorte 3A lag der Anteil der Patienten ohne respiratorische Symptome bei 94,7 %. 5,3 % wiesen maximal milde Symptome auf. In Bezug auf gastrointestinale Beschwerden zeigten 90,2 % der Patienten aus der Kohorte 1 keine Symptome, 9,8 % maximal milde Symptome als maximalen Schweregrad an. In der Kohorte 3A wiesen 78,9 % keine Symptome und 21,1 % maximal milde Symptome auf. Bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden zeigten 98,4 % der Patienten aus der Kohorte 1 keine Symptome in allen getesteten Dosen Erdnussprotein sowie 1,6 % milde Symptome als maximale Symptomschwere. In der Kohorte 3A zeigte kein Patient Symptome in dieser Systemorganklasse auf.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-959: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC004)

Maximale Symptomschwere (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Allergic reactions to the skin (Allergische Reaktionen der Haut)	
	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)
Keine (0)	44 (89,8)	12 (100)	43 (87,8)	10 (83,3)	47 (95,9)	12 (100)	42 (85,7)	12 (100)
Mild (1)	3 (6,1)	0 (0)	4 (8,2)	2 (16,7)	2 (4,1)	0 (0)	4 (8,2)	0 (0)
Moderat (2)	2 (4,1)	0 (0)	2 (4,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4,1)	0 (0)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Summe	49 (100)	12 (100)	49 (100)	12 (100)	49 (100)	12 (100)	49 (100)	12 (100)
Fehlend	3	2	3	2	3	2	3	2

Quelle: (144)

Die Tabelle 4-959 zeigt den maximalen Schweregrad bei allen weiblichen Patienten über alle Stufen dosisunabhängig, aufgeteilt nach Systemorganklassen, aus der Studie ARC004 an. Bei den weiblichen Patienten aus der Kohorte 1 zeigten 89,8 % bei allen getesteten Dosen Erdnussprotein keine respiratorischen Symptome, 6,1 % zeigten hierbei maximal milde und 4,1 % maximal moderate Symptome. In der Kohorte 3A zeigte keine weibliche Patientin respiratorische Symptome an. Bezüglich gastrointestinaler Beschwerden zeigten 87,8 % der weiblichen Patienten aus der Kohorte 1 keine Symptome, 8,2 % maximal milde Symptome und 4,1 % maximal moderate Symptome als maximalen Schweregrad an. Im Vergleich dazu wiesen in der Kohorte 3A 83,3 % keine Symptome und 16,7 % maximal milde Symptome auf. Bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden zeigten 95,9 % der weiblichen Patienten aus der Kohorte 1 keine Symptome in allen getesteten Dosen Erdnussprotein sowie 4,1 % milde Symptome als maximale Symptomschwere. In der Kohorte 3A zeigte keine weiblichen Patientin Symptome in dieser Systemorganklasse auf.

Tabelle 4-960: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC004)

Maximale	Respiratory symptoms	Gastrointestinal symptoms	Cardiovascular /neurologic	Allergic reactions to the skin

Symptomschwere (Schweregrad)	(Respiratorische Symptome)		(Symptome des Gastrointestinaltrakts)		symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		(Allergische Reaktionen der Haut)	
	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)
Keine (0)	49 (90,7)	13 (92,9)	47 (87)	12 (85,7)	53 (98,1)	14 (100)	51 (94,4)	14 (100)
Mild (1)	4 (7,4)	1 (7,1)	6 (11,1)	2 (14,3)	1(1,9)	0 (0)	2 (3,7)	0 (0)
Moderat (2)	1 (1,9)	0 (0)	1 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,9)	0 (0)
Summe	54 (100)	14 (100)	54 (100)	14 (100)	54 (100)	14 (100)	54 (100)	14 (100)
Fehlend	6	3	6	3	6	3	6	3
Quelle: (144)								

In der Tabelle 4-960 wird der maximale Schweregrad bei allen männlichen Patienten dosisunabhängig über alle Stufen, aufgeteilt nach Systemorganklassen, aus der Studie ARC004 gezeigt. In der Kohorte 1 zeigten 90,7 % der Patienten bei allen getesteten Dosen Erdnussprotein keine respiratorischen Symptome. 7,4 % zeigten hierbei maximal milde Symptome und 1,9 % der männlichen Patienten maximal moderate Symptome. In der Kohorte 3A lag der Anteil der männlichen Patienten ohne respiratorische Symptome bei 92,9 %. 7,1 % wiesen maximal milde Symptome auf. In Bezug auf gastrointestinale Beschwerden zeigten 87 % der männlichen Patienten aus der Kohorte 1 keine Symptome, 11,1 % maximal milde und 1,9 % maximal moderate Symptome als maximalen Schweregrad an. In der Kohorte 3A wiesen 85,7 % keine Symptome und 14,3 % maximal milde Symptome auf. Bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden zeigten 98,1 % der Patienten aus der Kohorte 1 keine Symptome in allen getesteten Dosen Erdnussprotein sowie 1,9 % milde Symptome als maximale Symptomschwere. Kohorte 3A zeigte keinen männlichen Patienten mit Symptomen in dieser Systemorganklasse.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-961: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC004)

Maximale Symptomschwere (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)	Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)	Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)	Allergic reactions to the skin (Allergische Reaktionen der Haut)

	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)
Keine (0)	36 (83,7)	11 (100)	36 (83,7)	9 (81,8)	41 (95,3)	11 (100)	38 (88,4)	11 (100)
Mild (1)	5 (11,6)	0 (0)	4 (9,3)	2 (18,2)	2 (4,7)	0 (0)	3 (7,0)	0 (0)
Moderat (2)	2 (4,7)	0 (0)	3 (7,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,3)	0 (0)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,3)	0 (0)
Summe	43 (100)	11 (100)	43 (100)	11 (100)	43 (100)	11 (100)	43 (100)	11 (100)
Fehlend	4	3	4	3	4	3	4	3

Quelle: (144)

Die Tabelle 4-961 zeigt den maximalen Schweregrad bei allen Patienten mit Asthma dosisunabhängig über alle Stufen, aufgeteilt nach Systemorganklassen, aus der Studie ARC004. Bei den Patienten mit Asthma aus der Kohorte 1 zeigten 83,7 % der Patienten mit Asthma bei allen getesteten Dosen Erdnussprotein keine respiratorischen Symptome. 11,6 % wiesen maximal milde, 4,7 % maximal moderate Symptome auf. In der Kohorte 3A waren es alle Patienten mit Asthma, die keine respiratorischen Symptome zeigten. Hinsichtlich gastrointestinaler Beschwerden zeigten ebenfalls 83,7 % der Patienten mit Asthma aus der Kohorte 1 keine Symptome, 9,3 % zeigten maximal milde und 7 % zeigten maximal moderate Symptome. Im Vergleich dazu wiesen in der Kohorte 3A 81,8 % keine Symptome und 18,2 % maximal milde Symptome auf. Bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden zeigten 95,3 % der Patienten mit Asthma aus der Kohorte 1 sowie alle Patienten mit Asthma aus der Kohorte 3A keine Symptome in allen getesteten Dosen Erdnussprotein auf.

Tabelle 4-962: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC004)

Maximale Symptomschwere (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Allergic reactions to the skin (Allergische Reaktionen der Haut)	
	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)	Kohorte 1 N (%)	Kohorte 3A N (%)
Keine (0)	57 (95)	14 (93,3)	54 (90)	13 (86,7)	59 (98,3)	15 (100)	55 (91,7)	15 (100)
Mild (1)	2 (3,3)	1 (6,7)	6 (10)	2 (13,3)	1 (1,7)	0 (0)	3 (5,0)	0 (0)

Moderat (2)	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,7)	0 (0)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,7)	0 (0)
Summe	60 (100)	15 (100)	60 (100)	15 (100)	60 (100)	15 (100)	60 (100)	15 (100)
Fehlend	2	2	2	2	2	2	2	2

Quelle: (144)

In der Tabelle 4-962 wird der maximale Schweregrad bei allen Patienten ohne Asthma dosisunabhängig über alle Stufen, aufgeteilt nach Systemorganklassen, aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 zeigten 95 % der Patienten bei allen getesteten Dosen Erdnussprotein keine respiratorischen Symptome. 3,3 % zeigten hierbei maximal milde und 1,7 % maximal moderate Symptome. In der Kohorte 3A lag der Anteil der Patienten ohne respiratorische Symptome bei 93,3 %. 6,7 % wiesen maximal milde Symptome auf. In Bezug auf gastrointestinale Beschwerden zeigten 90 % der Patienten aus der Kohorte 1 keine Symptome, 10 % maximal milde Symptome als maximalen Schweregrad an. In der Kohorte 3A wiesen 86,7 % keine Symptome und 13,3 % maximal milde Symptome auf. Bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden zeigten 98,3 % der Patienten ohne Asthma aus der Kohorte 1 keine Symptome in allen getesteten Dosen Erdnussprotein sowie 1,7 % milde Symptome als maximale Symptomschwere. In der Kohorte 3A zeigte kein Patient ohne Asthma Symptome in dieser Systemorganklasse auf.

Reduktion der Symptomschwere in der Studie ARC010

Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC, insgesamt und nach Systemorganklasse in der Studie ARC010

→*Alter (4 – 11 Jahre; 12 – 17 Jahre)*

Tabelle 4-963: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 – 11 Jahren (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	40 (41,2)	0 (0)
Mild (1)	39 (40,2)	14 (46,7)
Moderat (2)	16 (16,5)	12 (40)
Schwer (3)	2 (2,1)	4 (13,3)
Summe	97 (100)	30 (100)
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-963 zeigt die Ergebnisse der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC010 in Bezug auf die Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (dosisunabhängig).

Kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 41,2 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren nach etwa einjähriger Behandlung mit AR101 keine Symptome mehr, 40,2 % der Patienten maximal milde Symptome, 16,5 % der Patienten maximal moderate Symptome und 2,1 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigte kein Patient zwischen 4 - 11 Jahren in der Exit-*DBPCFC* keine Symptome, 46,7 % der Patienten maximal milde Symptome, 40 % der Patienten maximal moderate Symptome und 13,3 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren maximal schwere Symptome.

Tabelle 4-964: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		97	30			
	Ja	57 (58,76)	30 (100)	-0,4124 (-0,6026- -0,2222)	-	0,5876 (0,4974- 0,6942)
	Nein	40 (41,24)	0 (0)			

	p*	<0,0001	0,999		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-964 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC010 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* zeigten. Kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie 100 mg des Erdnussproteins. Es zeigten sich bei 58,76 % der Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren milde Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad in der Exit-*DBPCFC*, die anderen 41,24 % der Patienten zeigten diese nicht. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren mit milden Symptomen oder einem höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei 100 %. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 41,24 % (95 %- KI = [0,4974; 0,6942]).

Tabelle 4-965: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		97	30			
	Ja	18 (18,56)	16 (53,33)	-0,3478 (-0,5291- -0,1665)	0,1994 (0,0826- 0,4812)	0,3479 (0,2038- 0,5939)
	Nein	79 (81,44)	14 (46,67)			
	p*	0,0003		0,9784		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-965 stellt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 dar, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufweist. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigte sich, dass bei 81,44 % der Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren keine moderaten Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei allen

Dosen (1000 mg oder weniger) auftraten. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten in dieser Altersgruppe, welche moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) zeigten, bei 53,33 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde das relative Risiko bei dem Anteil der Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um 65,21 % reduziert (95 %- KI = [0,2038; 0,5939]).

Tabelle 4-966: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		97	30			
	Ja	2 (2,06)	4 (13,33)	-0,1127 (-0,1996--0,0258)	0,1368 (0,0237-0,789)	0,1546 (0,0298-0,803)
	Nein	95 (97,94)	26 (86,67)			
	p*	0,0275		0,2967		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-966 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 mit schwerem, maximalem Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder niedriger) in der Exit-*DBPCFC* gezeigt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 2,06 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 13,33 %. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion im Vergleich bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren, maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 84,54 % (95 %- KI = [0,0298; 0,803]).

Tabelle 4-967: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	7 (20)	0 (0)
Mild (1)	16 (45,7)	2 (15,4)
Moderat (2)	8 (22,9)	8 (61,5)
Schwer (3)	4 (11,4)	3 (23,1)
Summe	35 (100)	13 (100)
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-967 zeigt die Ergebnisse der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 in Bezug auf die Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (dosisunabhängig) auf.

Kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 20 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren keine Symptome, 45,7 % der Patienten maximal milde Symptome, 22,9 % der Patienten maximal moderate Symptome und 11,4 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten in der Exit-*DBPCFC* keine der Patienten in dieser Altersgruppe keine Symptome, 15,4 % der Patienten maximal milde Symptome, 61,5 % der Patienten maximal moderate Symptome und 23,1 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren maximal schwere Symptome auf.

Tabelle 4-968: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		35	13			
	Ja	28 (80)	13 (100)	-0,2 (-0,4247-0,0247)	-	0,8 (0,6779-0,9441)
	Nein	7 (20)	0 (0)			
	p*	0,1661		0,7902		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-968 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* darstellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen 100 mg des Erdnussproteins. Bei 80 % der Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren zeigten sich milde Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad in der Exit-*DBPCFC*, die anderen 20 % der Patienten zeigten diese nicht. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mit milden Symptomen oder einem höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei 100 %. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 20 % (95 %- KI = [0,6779; 0,9441]).

Tabelle 4-969: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		35	13			
	Ja	12 (34,29)	11 (84,62)	-0,5033 (-0,8213- -0,1853)	0,0949 (0,018- 0,4991)	0,4052 (0,2424- 0,6774)
	Nein	23 (65,71)	2 (15,38)			
	p*	0,0013		0,9863		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-969 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigte sich, dass bei 65,71 % der Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren keine moderaten Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) auftraten. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, welche moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) zeigten, bei 84,62 %. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde bei dem Anteil der Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren, welche bei allen Dosen (1000 mg

oder weniger) einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um 59,48 % reduziert (95 %- KI = [0,2424; 0,6774]).

Tabelle 4-970: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		35	13			
	Ja	4 (11,43)	3 (23,08)	-0,1165 (-0,3412-0,1082)	0,4301 (0,0819-2,2575)	0,4952 (0,1278-1,9196)
	Nein	31 (88,57)	10 (76,92)			
	p*	0,3695		0,4001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-970 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 mit schwerem, maximalem Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder niedriger) in der Exit-*DBPCFC* dargelegt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 11,43 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 23,08 %. Zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren, maximalen Schweregrad aufwiesen bei 50,48 % und war nicht statistisch signifikant (95 %- KI = [0,1278; 1,9196]).

Tabelle 4-971: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC010)

Maximale Symptomschwere	p-Wert	Interaktionstest nach Altersgruppen
Mild	0,5847	0,7383
Moderat	0,941	0,9476
Schwer	0,489	<0,0001
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-971 gibt die Behandlungseffekte der Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC010 in Bezug auf die Subgruppe Alter (4 - 11 Jahre und 12 - 17 Jahre) wieder. In den Altersgruppen lag bei dem schweren maximalen Schweregrad ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor (p<0,0001).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-972: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	23 (35,9)	0 (0)
Mild (1)	24 (37,5)	7 (43,8)
Moderat (2)	14 (21,9)	7 (43,8)
Schwer (3)	3 (4,7)	2 (12,5)
Summe	64 (100)	16 (100)
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-972 zeigt die Ergebnisse der weiblichen Patienten aus der Studie ARC010 in Bezug auf die Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC*. Aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie kein Patient 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 35,9 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome, 37,5 % der weiblichen Patienten maximal milde Symptome, 21,9 % der weiblichen Patienten maximal moderate Symptome und 4,7 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten alle weiblichen Patienten in der Exit-*DBPCFC* Symptome. 43,8 % zeigten maximal milde Symptome, 43,8 % maximal moderate Symptome und 12,5 % der weiblichen Patienten zeigten maximal schwere Symptome hierbei auf.

Tabelle 4-973: Anteil der weiblichen Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		64	16			
	Ja	41 (64,06)	16 (100)	-0,3594 (-0,6073- -0,1114)	-	0,6406 (0,5332- 0,7697)
	Nein	23	0			

		(35,94)	(0)			
	p*	0,0039		0,9763		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-973 wird der Anteil der weiblichen Patienten aus der Studie ARC010 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* darstellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen 100 mg Erdnussprotein. Bei 64,06 % der weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe zeigten sich milde Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad in der Exit-*DBPCFC*, die anderen 35,94 % der Patienten zeigten keine Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten alle weiblichen Patienten mindestens milde Symptome oder einem höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 35,94 % (95 %- KI = [0,5332; 0,7697]).

Tabelle 4-974: Anteil der weiblichen Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		64	16			
	Ja	17 (26,56)	9 (56,25)	-0,2969 (-0,5535- -0,0403)	0,2813 (0,0906- 0,8734)	0,4722 (0,2608- 0,8552)
	Nein	47 (73,44)	7 (43,75)			
	p*	0,0273		0,859		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-974 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten in der Studie ARC010, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufweist. Kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigte sich, dass bei 73,44 % der weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe keine moderaten Symptome oder

ein höherer, maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) auftraten. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der weiblichen Patienten, welche moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) aufwiesen, bei 56,25 %. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde bei dem Anteil der weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um 52,78 % reduziert (95 %- KI = [0,2608; 0,8552]).

Tabelle 4-975: Anteil der weiblichen Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		64	16			
	Ja	3 (4,69)	2 (12,5)	-0,0781 (-0,2107-0,0545)	0,3443 (0,0525-2,2586)	0,375 (0,0683-2,0594)
	Nein	61 (95,31)	14 (87,5)			
	p*	0,26		0,2399		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-975 wird der Anteil der weiblichen Patienten in der Studie ARC010 mit Symptomen des schweren, maximalen Schweregrads bei allen Dosen (1000 mg oder niedriger) in der Exit-*DBPCFC* gezeigt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 4,69 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 12,5 %. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag im Vergleich die relative Risikoreduktion bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren, maximalen Schweregrad aufwiesen bei 62,5 % und war jedoch nicht statistisch signifikant (95 %- KI = [0,0683; 2,0594]).

Tabelle 4-976: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	24 (35,3)	0 (0)
Mild (1)	31 (45,6)	9 (33,3)
Moderat (2)	10 (14,7)	13 (48,1)
Schwer (3)	3 (4,4)	5 (18,5)
Summe	68 (100)	27 (100)
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-976 stellt die Ergebnisse der männlichen Patienten aus der Studie ARC010 in Bezug auf die Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* dar. Aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie kein Patient 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 35,3 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome, 45,6 % maximal milde Symptome, 14,7 % maximal moderate Symptome und 4,4 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigte keiner der männlichen Patienten keine Symptome, 33,3 % zeigten maximal milde Symptome, 48,1 % maximal moderate Symptome und 18,5 % der männlichen Patienten zeigten maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-977: Anteil der männlichen Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		68	27			
	Ja	44 (64,71)	27 (100)	-0,3529 (-0,5467- -0,1592)	-	0,6471 (0,5429- 0,7712)
	Nein	24 (35,29)	0 (0)			
	p*	<0,0001		0,9936		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-977 wird der Anteil der männlichen Patienten aus der Studie ARC010 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen

Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* darstellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsarmen die 100 mg Erdnussprotein. Bei 64,71 % der männlichen Patienten in der AR101-Gruppe zeigten sich milde Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad in der Exit-*DBPCFC*, die anderen 35,29 % der männlichen Patienten zeigten keine Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigten alle männlichen Patienten mindestens milde Symptome oder einem höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 35,29 % (95 %- KI = [0,5429; 0,7712]).

Tabelle 4-978: Anteil der männlichen Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		68	27			
	Ja	13 (19,12)	18 (66,67)	-0,4755 (-0,6845- -0,2665)	0,1182 (0,0434- 0,3221)	0,2868 (0,1643- 0,5005)
	Nein	55 (80,88)	9 (33,33)			
	p*	<0,0001		0,9986		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-978 zeigt den Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC010, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigte sich, dass bei 80,88 % der männlichen Patienten in der AR101-Gruppe keine moderaten Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) auftraten. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der männlichen Patienten, welche moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) zeigten, bei 66,67 %. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde bei dem Anteil der männlichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um 71,32 % reduziert (95 %- KI = [0,1643; 0,5005]).

Tabelle 4-979: Anteil der männlichen Patienten, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		68	27			
	Ja	3 (4,41)	5 (18,52)	-0,1411 (-0,2649- -0,0173)	0,2031 (0,0448- 0,92)	0,2382 (0,0611- 0,9284)
	Nein	65 (95,59)	22 (81,48)			
	p*	0,0393		0,4555		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-979 wird der Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC010 mit Symptomen des schweren, maximalen Schweregrads bei allen Dosen (1000 mg oder niedriger) in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 4,41 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 18,52 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren, maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 76,18 % (95 %- KI = [0,0611; 0,9284]).

Tabelle 4-980: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC010)

Maximale Symptomschwere	p-Wert	Interaktionstest nach Geschlecht
Mild	0,5847	0,7383
Moderat	0,9443	0,9486
Schwer	0,0755	<0,0001
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-980 gibt die Behandlungseffekte der Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten, an. Es konnte hierbei ein statistisch

signifikanter Behandlungseffekt zwischen den weiblichen und männlichen Patienten bei dem schweren maximalen Schweregrad festgestellt werden (p<0,0001).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-981: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	24 (42,9)	0 (0)
Mild (1)	19 (33,9)	2 (14,3)
Moderat (2)	11 (19,6)	8 (57,1)
Schwer (3)	2 (3,6)	4 (28,6)
Summe	56 (100)	14 (100)
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-981 stellt die Ergebnisse der Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010 in Bezug auf die Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* dar. Aus beiden Behandlungsarmen tolerierte zu Beginn der Studie kein Patient 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 42,9 % der Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe keine Symptome auf, 33,9 % zeigten maximal milde Symptome, 19,6 % maximal moderate Symptome und 3,6 % der Patienten in der AR101-Gruppe mit Asthma zeigten maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe hatten keine der Patienten mit Asthma keine Symptome, 14,3 % hatten maximal milde Symptome, 57,1 % zeigten maximal moderate Symptome und 28,6 % der Patienten mit Asthma in der Placebo-Gruppe zeigten maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-982: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		56	14			
	Ja	32 (57,14)	14 (100)	-0,4286 (-0,7066- -0,1506)	-	0,5714 (0,4555- 0,7169)
	Nein	24 (42,86)	0 (0)			
	p*	0,0015		0,9867		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-982 werden die Patienten aus der Studie ARC010 mit Asthma gezeigt, welche milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufweisen. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsarmen die 100 mg Erdnussprotein. 57,14 % der Patienten mit Asthma, welche in der AR101-Gruppe behandelt wurden, zeigten milde Symptome oder einen höheren, maximaler Schweregrad in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 100 %. Das relative Risiko sank im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten im AR101-Arm mit Asthma, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant um 42,86 % (95 %- KI = [0,4555; 0,7169]).

Tabelle 4-983: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		56	14			
	Ja	13 (23,21)	12 (85,71)	-0,625 (-0,9056- -0,3444)	0,0504 (0,01- 0,2547)	0,2708 (0,1607- 0,4565)
	Nein	43 (76,79)	2 (14,29)			
	p*	<0,0001		0,9994		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-983 zeigt die Patienten aus der Studie ARC010 mit Asthma, welche moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufweisen. Kein Patient aus beiden Behandlungsarmen tolerierte zu Beginn der Studie 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 23,21 % der Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe moderate Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger), 76,79 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten diese nicht. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) aufwies, bei 85,71 %. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei dem Anteil der Patienten in der

AR101-Gruppe mit Asthma, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant bei 82,92 % (95 %- KI = [0,1607; 0,4565]).

Tabelle 4-984: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		56	14			
	Ja	2 (3,57)	4 (28,57)	-0,25 (-0,4139- -0,0861)	0,0926 (0,0149- 0,5752)	0,125 (0,0254- 0,6149)
	Nein	54 (96,43)	10 (71,43)			
	p*	0,0126		0,8215		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-984 wird der Anteil der Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 dargestellt, welcher Symptome des schweren, maximalen Schweregrads bei allen Dosen (1000 mg oder niedriger) in der Exit-*DBPCFC* aufweist. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen 100 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 3,57 % der Patienten in der AR101-Gruppe mit Asthma Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 28,57 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag das relative Risiko bei den Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren, maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 87,5 % (95 %- KI = [0,0254; 0,6149]).

Tabelle 4-985: Maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	23 (30,3)	0 (0)
Mild (1)	36 (47,4)	14 (48,3)

Moderat (2)	13 (17,1)	12 (41,4)
Schwer (3)	4 (5,3)	3 (10,3)
Summe	76 (100)	29 (100)
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-985 stellt die Ergebnisse der Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC010 in Bezug auf die Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* dar. Aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie kein Patient 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 30,3 % der Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe keine Symptome auf, 47,7 % zeigten maximal milde Symptome, 17,1 % maximal moderate Symptome und 5,3 % der Patienten in der AR101-Gruppe ohne Asthma zeigten maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe hatten keine der Patienten ohne Asthma keine Symptome, 48,3 % maximal milde Symptome, 41,4 % maximal moderate Symptome und 10,3 % der Patienten ohne Asthma in der Placebo-Gruppe zeigten maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-986: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		76	29			
	Ja	53 (69,74)	29 (100)	-0,3026 (-0,4796- -0,1257)	-	0,6974 (0,6014- 0,8087)
	Nein	23 (30,26)	0 (0)			
	p*	<0,0001		0,9858		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-986 werden die Patienten aus der Studie ARC010 ohne Asthma aufgezeigt, welche milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufweisen. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen die 100 mg Erdnussprotein. 69,74 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten milde Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 100 %. Das relative Risiko sank im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant um 30,26 % (95 %- KI = [0,6014; 0,8087]).

Tabelle 4-987: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		76	29			
	Ja	17 (22,37)	15 (51,72)	-0,2936 (-0,4905- -0,0966)	0,2689 (0,1086- 0,6657)	0,4325 (0,2503- 0,7472)
	Nein	59 (77,63)	14 (48,28)			
	p*	0,0043		0,9161		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-987 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC010, der moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufzeigte. Kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 22,37 % der Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe moderate Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger), 77,63 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten diese nicht. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) aufwies, bei 51,72 %. Das relative Risiko sank im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten in der AR101-Gruppe ohne Asthma, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um 56,75 % (95 %- KI = [0,2503; 0,7472]).

Tabelle 4-988: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		76	29			
	Ja	4	3	-0,0508	0,4815	0,5088

		(5,26)	(10,34)	(-0,1575-0,0559)	(0,1009-2,2974)	(0,1212-2,1356)
	Nein	72 (94,74)	26 (89,66)			
	p*	0,3919		0,0988		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-988 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 dargestellt, welcher Symptome des schweren, maximalen Schweregrads bei allen Dosen (1000 mg oder niedriger) in der Exit-*DBPCFC* aufweist. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsarmen 100 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 5,26 % der Patienten in der AR101-Gruppe ohne Asthma Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 10,34 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus der AR101-Gruppe ohne Asthma, welche bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen schweren, maximalen Schweregrad aufwiesen, bei 49,12 % und war jedoch nicht statistisch signifikant (95 %- KI = [0,1212; 2,1356]).

Tabelle 4-989: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC010)

Maximale Symptomschwere	p-Wert	Interaktionstest nach Asthma
Mild	0,5847	0,7383
Moderat	0,9442	0,9483
Schwer	0,1234	<0,0001
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-989 stellt die Behandlungseffekte der Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC010 in Bezug auf die Patienten mit und ohne Asthma dar. Bei dem schweren maximalen Schweregrad zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Patientengruppen von p <0,0001.

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-990: Maximaler Schweregrad bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	65 (67)	16 (53,3)	51 (52,6)	7 (23,3)	81 (83,5)	24 (80)	72 (74,2)	16 (53,3)
Mild (1)	26 (26,8)	10 (33,3)	32 (33)	16 (53,3)	11 (11,3)	4 (13,3)	22 (22,7)	10 (33,3)
Moderat (2)	6 (6,2)	3 (10)	14 (14,4)	6 (20)	4 (4,1)	2 (6,7)	3 (3,1)	4 (13,3)
Schwer (3)	0 (0)	1 (3,3)	0 (0)	1 (3,3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Summe	97 (100)	30 (100)	97 (100)	30 (100)	97 (100)	30 (100)	97 (100)	30 (100)

Quelle: (145)

In der Tabelle 4-990 wird der maximale Schweregrad bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC010 in der Exit-*DBPCFC* (dosisunabhängig über alle Stufen), aufgeteilt nach Systemorganklassen, dargestellt. Bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten 67 % keine Atembeschwerden, 26,8 % zeigten milde Symptome, 6,2 % moderate und kein Patient schwere Symptome hinsichtlich Atembeschweren auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten ohne Magenbeschwerden bei 53,3 %. 33,3 % wiesen milde, 10 % moderate und 3,3 % der Patient schwere Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. Hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden zeigten 52,6 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dem AR101-Arm keine Symptome, 33 % milde Symptome, 14,4 % moderate Symptome und ein Patient schwere Symptome. Im Placebo-Arm wiesen 23,3 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 53,3 % milde, 20 % moderate und 3,3 % schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 83,5 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden auf. 11,3 % der Patienten zeigten milde, 4,1 % moderate sowie ein Patient schwere Symptome hinsichtlich dieser Systemorganklasse auf. In der Placebo-Gruppe wiesen 80 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, 13,3 % milde, 6,7 % moderate und kein Patient schwere Beschwerden auf. In Bezug auf Hautsymptome konnten bei 74,2 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dem AR101-Arm keine Symptome, 22,7 % milde Symptome, 3,1 % moderate Symptome sowie bei keinem Patienten schwere Symptome festgestellt werden. 53,3 % der Patienten aus dem Placebo-Arm zeigten keine Hautsymptome, 33,3 % milde, 13,3 % moderate und kein Patient schwere Symptome.

Tabelle 4-991: Maximaler Schweregrad bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	26 (74,3)	4 (30,8)	17 (48,6)	7 (53,8)	34 (97,1)	9 (69,2)	27 (77,1)	7 (53,8)
Mild (1)	7 (20)	6 (46,2)	13 (37,1)	1 (7,7)	1 (2,9)	3 (23,1)	7 (20)	4 (30,8)
Moderat (2)	2 (5,7)	3 (23,1)	5 (14,3)	3 (23,1)	0 (0)	1 (7,7)	1 (2,9)	2 (15,4)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (15,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Summe	35 (100)	13 (100)	35 (100)	13 (100)	35 (100)	13 (100)	35 (100)	13 (100)

Quelle: (145)

Die Tabelle 4-991 zeigt den maximalen Schweregrad bei allen Patienten aus der Studie ARC010 zwischen 12 - 17 Jahren über alle Dosen hinweg in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen, an. Bei den Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten 74,3 % keine Atembeschwerden, 20 % zeigten milde, 5,7 % moderate und kein Patient schwere Symptome hinsichtlich Atembeschweren auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten ohne Magenbeschwerden bei 30,8 %. 46,2 % wiesen milde, 23,1 % moderate und kein Patient schwere Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. Hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden zeigten 48,6 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus dem AR101-Arm keine Symptome, 37,1 % milde Symptome, 14,3 % moderate Symptome und kein Patient schwere Symptome auf. Im Placebo-Arm wiesen 53,8 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 7,7 % milde, 23,1 % moderate und 15,4 % schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 97,1 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden auf, 2,9 % wiesen milde Symptome hierbei auf, kein Patient zeigte moderate oder schwere Symptome hinsichtlich dieser Systemorganklasse. In der Placebo-Gruppe wiesen 69,2 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren, 23,1 % milde, 7,7 % moderate und keine Patienten schwere Beschwerden auf. In Bezug auf Hautsymptome wiesen 77,1 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus dem AR101-Arm keine Symptome, 20 % milde Symptome, 2,9 % moderate Symptome und kein Patient schwere Symptome auf. 53,8 % der Patienten aus dem Placebo-Arm zeigten bezüglich Hautsymptomen keine Beschwerden, 30,8 % zeigten milde, 15,4 % moderate und kein Patient schwere Symptome in dieser Systemklasse auf.

Tabelle 4-992: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		97	30			
	Ja	32 (32,99)	14 (46,67)	-0,1368 (-0,3336-0,06)	0,5626 (0,2446-1,294)	0,7069 (0,4391-1,1381)
	Nein	65 (67,01)	16 (53,33)			
	p*	0,1732		0,4488		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-992 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Atembeschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich bei 67,01 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe keine Atemwegsbeschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 53,33 %. 46,67 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden an. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten aus dem AR101-Arm, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, um 29,31 % reduziert, was jedoch nicht statistisch signifikant war (95 %- KI = [0,4391; 1,1381]).

Tabelle 4-993: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		35 (100)	13 (100)			
	Ja	9 (25,71)	9 (69,23)	-0,4352 (-0,7434--0,127)	0,1538 (0,0379-0,6243)	0,3714 (0,1901-0,7256)
	Nein	26 (74,29)	4 (30,77)			

	p*	0,0085	0,963		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-993 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden dosisunabhängig in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich bei 74,29 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren keine Atemwegsbeschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 30,77 %. D.h., dass 69,23 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus dieser Gruppe einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden aufwies. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 62,86 % (95 %- KI = [0,1901; 0,7256]).

Tabelle 4-994: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,392	0,194-0,793	0,0092
Alter 12-17 vs. 4-11	1,023	0,507-2,065	0,9498

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-994 werden die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren, aus der Studie ARC010 gezeigt. Zwischen diesen Altersgruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-995: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		97 (100)	30 (100)			
	Ja	46 (47,42)	23 (76,67)	-0,2924 (-0,4964- -0,0885)	0,2745 (0,1077- 0,6994)	0,6186 (0,4638- 0,8249)
	Nein	51 (52,58)	7 (23,33)			
	p*	0,005		0,9223		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-995 stellt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Bei 52,58 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten sich keine Magen-Darm-Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei knapp der Hälfte der Patienten. 23,33 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Magen-Darm-Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 28,14 % reduziert (95 %- KI = [0,4638; 0,8249]).

Tabelle 4-996: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		35 (100)	13 (100)			
	Ja	18 (51,43)	6 (46,15)	0,0527 (-0,2656- 0,371)	1,2353 (0,3448- 4,4256)	1,1143 (0,5704- 2,1768)
	Nein	17 (48,57)	7 (53,85)			
	p*	0,7453		0,1018		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)

***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-996 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Magen-Darm-Beschwerden, unabhängig von der Dosis, in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich bei 48,57 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren keine Magen-Darm-Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 53,85 %, 46,15 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus dieser Gruppe wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden auf. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag das relative Risiko bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Magen-Darm-Beschwerden aufzeigten, bei 1,1143 und war nicht statistisch signifikant (95 %- KI = [0,5704; 2,1768]).

Tabelle 4-997: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,45	0,218-0,93	0,031
Alter 12-17 vs. 4-11	0,814	0,414-1,599	0,5496
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-997 werden die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren, aus der Studie ARC010 dargestellt. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden.

Tabelle 4-998: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		97	30			
	Ja	16 (16,49)	6 (20)	-0,0351 (-0,19-0,1199)	0,7901 (0,2784-2,2421)	0,8247 (0,3546-1,9185)
	Nein	81 (83,51)	24 (80)			
	p*	0,6575		0,1029		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-998 stellt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bezüglich kardiovaskulärer oder neurologischer Beschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich bei 83,51 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 80 %. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufwiesen, um 17,53 % reduziert. Diese Reduktion war jedoch nicht statistisch signifikant (95 %- KI = [0,3546; 1,9185]).

Tabelle 4-999: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		35	13			
	Ja	1 (2,86)	4 (30,77)	-0,2791 (-0,4736-	0,0662 (0,0066-	0,0929 (0,0114-

	Nein	34 (97,14)	9 (69,23)	-0,0847)	0,6675)	0,7559)
	p*	0,0154		0,8723		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-999 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Bei 97,14 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren zeigten sich keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 69,23 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 90,71 % (95 %- KI = [0,0114; 0,7559]).

Tabelle 4-1000: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,474	0,197-1,141	0,0959
Alter 12-17 vs. 4-11	0,534	0,188-1,515	0,2385

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1000 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren, aus der Studie ARC010 dar. Zwischen diesen Altersgruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt beobachtet werden.

Tabelle 4-1001: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		97	30			
	Ja	25 (25,77)	14 (46,67)	-0,2089 (-0,3978- -0,0201)	0,3968 (0,1697- 0,9279)	0,5523 (0,3315- 0,92)
	Nein	72 (74,23)	16 (53,33)			
	p*	0,0301		0,7207		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1001 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich keine Hautbeschwerden bei 74,23 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 53,33 %. 46,67 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden an. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Hautbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 44,77 % reduziert (95 %- KI = [0,3315; 0,92]).

Tabelle 4-1002: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		35 (100)	13 (100)			
	Ja	8 (22,86)	6 (46,15)	-0,233 (-0,5223- 0,0564)	0,3457 (0,09-1,328)	0,4952 (0,2126- 1,1537)
	Nein	27 (77,14)	7 (53,85)			
	p*	0,1571		0,7049		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen

Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1002 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden dosisunabhängig in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Bei 77,14 % der Patienten aus dem AR101Arm zwischen 12 - 17 Jahren zeigten sich keine Hautbeschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 53,85 %. D.h., dass 46,15 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus dieser Gruppe einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden aufwies. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Hautbeschwerden aufwiesen, bei 50,48 % und war nicht statistisch signifikant (95 %- KI = [0,2126-1,1537]).

Tabelle 4-1003: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,381	0,186-0,782	0,0085
Alter 12-17 vs. 4-11	0,893	0,424-1,879	0,7649
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-1003 werden die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren, aus der Studie ARC010 dargestellt. Zwischen diesen Altersgruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1004: Maximaler Schweregrad bei den weiblichen Patienten bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	47 (73,4)	7 (43,8)	31 (48,4)	5 (31,3)	55 (85,9)	13 (81,3)	47 (73,4)	10 (62,5)
Mild (1)	14 (21,9)	6 (37,5)	22 (34,4)	8 (50)	6 (9,4)	2 (12,5)	16 (25)	5 (31,3)
Moderat (2)	3 (4,7)	3 (18,8)	11 (17,2)	2 (12,5)	2 (3,1)	1 (6,3)	1 (1,6)	1 (6,3)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Summe	64 (100)	16 (100)	64 (100)	16 (100)	64 (100)	16 (100)	64 (100)	16 (100)

Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1004 zeigt den maximalen Schweregrad bei den weiblichen Patienten (dosisunabhängig über alle Stufen) aus der Studie ARC010 in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen. Bei den weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe wiesen 73,4 % keine Atembeschwerden, 21,9 % zeigten milde Symptome, 4,7 % moderate und keine weibliche Patientin schwere Symptome hinsichtlich Atembeschweren auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten ohne Atembeschwerden bei 43,8 %. 37,5 % wiesen milde, 18,8 % moderate und keine weibliche Patientin schwere Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. In Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden zeigten 48,4 % der Patienten aus dem AR101-Arm keine Symptome, 34,4 % milde Symptome, 17,2 % moderate Symptome und keine weibliche Patientin schwere Symptome. Im Placebo-Arm wiesen 31,3 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 50 % milde, 12,5 % moderate und eine weibliche Patientin schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 85,9 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden. 9,4 % der Patienten zeigten milde, 3,1 % moderate sowie eine weibliche Patientin schwere Symptome hinsichtlich dieser Systemorganklasse auf. In der Placebo-Gruppe stellten sich bei 81,3 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren heraus, bei 12,5 % milde, bei 6,3 % moderate sowie keiner weiblichen Patientin schwere Beschwerden. In Bezug auf Hautsymptome konnten bei 73,4 % der weiblichen Patienten aus dem AR101-Arm keine Symptome, 25 % milde Symptome, 1,6 % moderate Symptome sowie bei keiner weiblichen Patientin schwere Symptome nachgewiesen werden.

62,5 % der Patienten aus dem Placebo-Arm zeigten keine Hautsymptome, 31,3 % milde, 6,3 % moderate und keine weibliche Patientin schwere Symptome.

Tabelle 4-1005: Maximaler Schweregrad bei den männlichen Patienten bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	44 (64,7)	13 (48,1)	37 (54,4)	9 (33,3)	60 (88,2)	20 (74,1)	52 (76,5)	13 (48,1)
Mild (1)	19 (27,9)	10 (37)	23 (33,8)	9 (33,3)	6 (8,8)	5 (18,5)	13 (19,1)	9 (33,3)
Moderat (2)	5 (7,4)	3 (11,1)	8 (11,8)	7 (25,9)	2 (2,9)	2 (7,4)	3 (4,4)	5 (18,5)
Schwer (3)	0 (0)	1 (3,7)	0 (0)	2 (7,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Summe	68 (100)	27 (100)	68 (100)	27 (100)	68 (100)	27 (100)	68 (100)	27 (100)

Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1005 wird der maximale Schweregrad bei männlichen Patienten aus der Studie ARC010 über alle Dosen hinweg in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen, aufgezeigt. Bei den männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten 64,7 % keine Atembeschwerden, 27,9 % zeigten milde, 7,4 % moderate und kein männlicher Patient schwere Symptome hinsichtlich Atembeschweren auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten ohne Atembeschwerden bei 48,1 %. 37 % wiesen milde, 11,1 % moderate und 3,7 % der männlichen Patienten schwere Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. In Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden zeigten 54,4 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm keine Symptome, 33,8 % milde Symptome, 11,8 % moderate Symptome und keine männlichen Patienten schwere Symptome auf. Im Placebo-Arm wiesen 33,3 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 33,3 % milde, 25,9 % moderate und 7,4 % schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 88,2 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden auf, 8,8 % der männlichen Patienten wiesen milde Symptome auf und 2 männliche Patienten moderate Symptome. In der Placebo-Gruppe wiesen 74,1 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren, 19,1 % milde und 4,4 % moderate Beschwerden auf. In Bezug auf Hautsymptome wiesen 76,5 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm keine Symptome, 19,1 % milde Symptome und 4,4 % moderate Symptome auf. 48,1 % der Patienten aus dem

Placebo-Arm zeigten bezüglich Hautsymptomen keine Beschwerden, 33,3 % zeigten milde, 18,5 % moderate und keine männlichen Patienten schwere Symptome in dieser Systemklasse auf.

Tabelle 4-1006: Anteil der weiblichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		64	16			
	Ja	17 (26,56)	9 (56,25)	-0,2969 (-0,5535- -0,0403)	0,2813 (0,0906- 0,8734)	0,4722 (0,2608- 0,8552)
	Nein	47 (73,44)	7 (43,75)			
	p*	0,0233		0,859		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1006 stellt den Anteil der weiblichen Patienten in der Studie ARC010 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Atembeschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich bei 73,44 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine Atemwegsbeschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 43,75 %, d. h. bei 56,25 % der weiblichen Patienten aus dieser Gruppe konnte ein milder oder ein höherer maximaler Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden gezeigt werden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den weiblichen Patienten aus dem AR101-Arm, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 52,78 % reduziert (95 %- KI = [0,2608; 0,8552]).

Tabelle 4-1007: Anteil der männlichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		68	27			
	Ja	24 (35,29)	14 (51,85)	-0,1656 (-0,384- 0,0528)	0,5065 (0,2051- 1,2508)	0,6807 (0,4189- 1,1061)
	Nein	44 (64,71)	13 (48,15)			
	p*	0,1373		0,5551		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1007 wird der Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC010 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden dosisunabhängig in der Exit-*DBPCFC* gezeigt. Es zeigten sich bei 64,71 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine Atemwegsbeschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 48,15 %. 51,85 % der männlichen Patienten aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, bei 31,93 % und war nicht statistisch signifikant (95 %- KI = [0,4189; 1,1061]).

Tabelle 4-1008: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,402	0,198-0,815	0,0115
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,775	0,41-1,463	0,4311

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1008 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten, aus der Studie ARC010 auf. Zwischen diesen Patientengruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden.

Tabelle 4-1009: Anteil der weiblichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		64	16			
	Ja	33 (51,56)	11 (68,75)	-0,1719 (-0,4444-0,1007)	0,4839 (0,1509-1,5517)	0,75 (0,4993-1,1265)
	Nein	31 (48,44)	5 (31,25)			
	p*	0,2164		0,5653		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1009 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten in der Studie ARC010 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwies Bei 48,44 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten sich keine Magen-Darm-Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 31,25 % der weiblichen Patienten, 68,75 % zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Magen-Darm-Beschwerden aufwiesen, um 25 % reduziert und war nicht statistisch signifikant (95 %- KI = [0,4993; 1,1265]).

Tabelle 4-1010: Anteil der männlichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		68	27			
	Ja	31 (45,59)	18 (66,67)	-0,2108 (-0,4336-0,012)	0,4189 (0,165-1,0635)	0,6838 (0,4713-0,9922)
	Nein	37 (54,41)	9 (33,33)			
	p*	0,0637		0,7077		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1010 wird der Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC010 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Magen-Darm-Beschwerden, unabhängig von der Dosis, in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich bei 54,41 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine Magen-Darm-Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 33,33 %, 66,67 % der männlichen Patienten aus dieser Gruppe wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden auf. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Magen-Darm-Beschwerden aufzeigten, statistisch signifikant bei 31,62 % (95 %- KI = [0,471; 0,9922]).

Tabelle 4-1011: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,443	0,214-0,918	0,0285
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,233	0,671-2,266	0,5003
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1011 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten, aus der Studie ARC010 dar. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden.

Tabelle 4-1012: Anteil der weiblichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		64 (100)	16 (100)			

	Ja	9 (14,06)	3 (18,75)	-0,0469 (-0,2425-0,1487)	0,7091 (0,1681-2,9919)	0,75 (0,229-2,4561)
	Nein	55 (85,94)	13 (81,25)			
	p*	0,6386		0,1942		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1012 wird der Anteil der weiblichen Patienten in der Studie ARC010 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bezüglich kardiovaskulärer oder neurologischer Beschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich bei 85,94 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 81,25 %. Dieser Behandlungseffekt stellte sich als nicht statistisch signifikant heraus.

Tabelle 4-1013: Anteil der männlichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		68	27			
	Ja	8 (11,76)	7 (25,93)	-0,1416 (-0,3042-0,021)	0,381 (0,1226-1,1836)	0,4538 (0,1824-1,1286)
	Nein	60 (88,24)	20 (74,07)			
	p*	0,1187		0,4643		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1013 wird der Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC010 dargestellt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* aufzeigte. Bei 88,24 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten sich keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 74,07 %. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-1014: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,487	0,203-1,172	0,1082
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,007	0,436-2,323	0,9875

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1014 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten, aus der Studie ARC010 dar. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-1015: Anteil der weiblichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		64 (100)	16 (100)			
	Ja	17 (26,56)	6 (37,5)	-0,1094 (-0,3573-0,1386)	0,6028 (0,1901-1,9118)	0,7083 (0,3338-1,5031)
	Nein	47 (73,44)	10 (62,5)			
	p*	0,5374		0,3814		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1015 wird der Anteil der weiblichen Patienten in der Studie ARC010 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufzeigte. Es zeigten sich keine Hautbeschwerden bei 73,44 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 62,5 %. 37,5 % der weiblichen Patienten aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden an. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen

Schweregrad hinsichtlich der Hautbeschwerden aufwiesen, um 29,27 % reduziert. Dieser Effekt war jedoch nicht statistisch signifikant (95 %- KI = [0,3338; 1,5031]).

Tabelle 4-1016: Anteil der männlichen Patienten, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		68 (100)	27 (100)			
	Ja	16 (23,53)	14 (51,85)	-0,2832 (-0,4905- -0,076)	0,2857 (0,1116- 0,7315)	0,4538 (0,2587- 0,7959)
	Nein	52 (76,47)	13 (48,15)			
	p*	0,0074		0,8891		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1016 zeigt den Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC010, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden dosisunabhängig in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Bei 76,47 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm zeigten sich keine Hautbeschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 48,15 %. D.h., dass 51,85 % der männlichen Patienten aus dieser Gruppe einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden aufzeigte. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Hautbeschwerden aufzeigte, statistisch signifikant bei 68,03 % (95 %- KI = [0,1894; 0,5396]).

Tabelle 4-1017: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,385	0,187-0,792	0,0095
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,95	0,488-1,849	0,8809

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1017 werden die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten, aus der Studie ARC010 dargestellt. Zwischen diesen Patientengruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1018: Maximaler Schweregrad bei den Patienten mit Asthma bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	36 (64,3)	5 (35,7)	30 (53,6)	4 (28,6)	54 (96,4)	10 (71,4)	43 (76,8)	8 (57,1)
Mild (1)	16 (28,6)	6 (42,9)	20 (35,7)	4 (28,6)	2 (3,6)	2 (14,3)	12 (21,4)	2 (14,3)
Moderat (2)	4 (7,1)	2 (14,3)	6 (10,7)	4 (28,6)	0 (0)	2 (14,3)	1 (1,8)	4 (28,6)
Schwer (3)	0 (0)	1 (7,1)	0 (0)	2 (14,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Summe	56 (100)	14 (100)	56 (100)	14 (100)	56 (100)	14 (100)	56 (100)	14 (100)

Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1018 zeigt den maximalen Schweregrad bei den Patienten aus der Studie ARC010 mit Asthma über alle Dosen hinweg in der Exit-*DBPCFC,* aufgeteilt nach Systemorganklassen. Bei den Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe wiesen 64,3 % keine Atembeschwerden auf, 28,6 % zeigten milde, 7,1 % moderate und kein Patient mit schweren Symptomen hinsichtlich Atembeschwerden. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welche Asthma hatten, ohne Atembeschwerden bei 35,7 %. 42,9 % wiesen milde, 14,3 % moderate und ein Patient schwere Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. Hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden zeigten 53,6 % der Patienten aus dem AR101-Arm mit Asthma keine Symptome, 35,7 % milde Symptome, 10,7 % moderate Symptome und kein Patient schwere Symptome auf. Im Placebo-Arm wiesen 28,6 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 28,6 % milde, 28,6 % moderate und 14,3 % schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 96,4 % der Patienten aus der AR101-Gruppe mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, 3,6 % der Patienten zeigten milde Symptome bezüglich dieser Systemorganklasse. In der Placebo-Gruppe stellten sich bei 71,4 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren heraus, bei 14,3 % milde, bei 14,3 % moderate sowie bei einem Patienten schwere Symptome. In Bezug auf Hautsymptome konnten bei 76,8 % der Patienten aus dem AR101-Arm mit Asthma keine Symptome, 21,4 % milde Symptome, 1,8 % moderate Symptome sowie bei keinem Patienten mit Asthma schwere Symptome nachgewiesen werden. 57,1 % der Patienten mit Asthma aus dem Placebo-Arm zeigten keine Hautsymptome, 14,3 % zeigten milde, 28,6 % moderate und kein Patient zeigte schwere Symptome.

Tabelle 4-1019: Maximaler Schweregrad bei den Patienten ohne Asthma bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	55 (72,4)	15 (51,7)	38 (50)	10 (34,5)	61 (80,3)	23 (79,3)	56 (73,7)	15 (51,7)
Mild (1)	17 (22,4)	10 (34,5)	25 (32,9)	13 (44,8)	10 (13,2)	5 (17,2)	17 (22,4)	12 (41,4)
Moderat (2)	4 (5,3)	4 (13,8)	13 (17,1)	5 (17,2)	4 (5,3)	1 (3,4)	3 (3,9)	2 (6,9)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,4)	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Summe	76 (100)	29 (100)	76 (100)	29 (100)	76 (100)	29 (100)	76 (100)	29 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-1019 wird der maximale Schweregrad bei den Patienten aus der Studie ARC010 ohne Asthma dosisunabhängig in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen, dargestellt. Bei den Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten 72,4 % keine Atembeschwerden, 22,4 % zeigten milde und 4 Patienten moderate Symptome hinsichtlich Atembeschweren. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welche kein Asthma hatte, ohne Atembeschwerden bei 51,7 %. 34,5 % der Patienten wiesen milde sowie 13,8 % moderate Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. Hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden zeigten 50 % der Patienten ohne Asthma aus dem AR101-Arm keine Symptome, 32,9 % milde Symptome, 17,1 % moderate Symptome und kein Patient schwere Symptome auf. Im Placebo-Arm wiesen 34,5 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 44,8 % milde, 17,2 % moderate und ein Patient schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 80,3 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe wiesen keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden auf, 13,2 % zeigten milde und 5,3 % der Patienten moderate Symptome und ein Patient schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe wiesen 79,3 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, 17,2 % milde und 3,4 % moderate Symptome auf. In Bezug auf Hautsymptome wiesen 73,7 % der Patienten ohne Asthma aus dem AR101-Arm keine Symptome, 22,4 % zeigten milde Symptome und 3,9 % der Patienten moderate Symptome. Aus dem Placebo-Arm zeigten 51,7 % der Patienten keine Hautsymptome, 41,4 % zeigten milde, 6,9 % moderate und ein Patient schwere Hautsymptome.

Tabelle 4-1020: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		56	14			
	Ja	20 (35,71)	9 (64,29)	-0,2857 (-0,5742-0,0028)	0,3086 (0,0909-1,0478)	0,5556 (0,3286-0,9394)
	Nein	36 (64,29)	5 (35,71)			
	p*	0,0522		0,8199		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1020 stellt den Anteil der Patienten in der Studie ARC010 mit Asthma dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Atembeschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* zeigte. 64,29 % der Patienten mit Asthma zeigten dosisunabhängig keine Atembeschwerden auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 35,71 %, d. h. bei 64,29 % der Patienten mit Asthma aus dieser Gruppe konnte ein milder oder ein höherer maximaler Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden beobachtet werden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 44,44 % reduziert (95 %- KI = [0,3286; 0,9394]).

Tabelle 4-1021: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		76	29			
	Ja	21 (27,63)	14 (48,28)	-0,2064 (-0,4081--0,0048)	0,4091 (0,1688-0,9912)	0,5724 (0,339-0,9663)
	Nein	55 (72,37)	15 (51,72)			
	p*	0,0448		0,7031		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1021 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden dosisunabhängig in der Exit-*DBPCFC* gezeigt. Es zeigten sich bei 72,37 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe keine Atemwegsbeschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 51,72 %. 48,28 % der Patienten ohne Asthma aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 42,76 % (95 %- KI = [0,339; 0,9663]).

Tabelle 4-1022: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,371	0,182-0,757	0,0065
Asthma Nein vs. Ja	0,642	0,337-1,222	0,1772
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall			

Die Tabelle 4-1022 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma, aus der Studie ARC010 auf. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden.

Tabelle 4-1023: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		56	14			
	Ja	26 (46,43)	10 (71,43)	-0,25 (-0,5427-	0,3467 (0,0971-	0,65 (0,4209-

	Nein	30 (53,57)	4 (28,57)	0,0427)	1,238)	1,0039)
	p*	0,0941		0,7549		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1023 wird der Anteil der Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwies. 53,57 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten keine Magen-Darm-Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 28,57 %. 71,43 % der Patienten mit Asthma wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden auf. Der Behandlungseffekt wies sich allerdings als nicht statistisch signifikant aus.

Tabelle 4-1024: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		76	29			
	Ja	38 (50)	19 (65,52)	-0,1552 (-0,3683-0,0579)	0,5263 (0,2166-1,2791)	0,7632 (0,5395-1,0795)
	Nein	38 (50)	10 (34,48)			
	p*	0,1535		0,5196		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1024 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 dargestellt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Magen-Darm-Beschwerden, unabhängig von der Dosis, in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich bei 50,00 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe keine Magen-Darm-Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 34,48 %, d.h. bei 65,52 % der Patienten ohne Asthma aus dieser Gruppe wurde ein milder oder höherer maximaler Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden nachgewiesen. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe, welche bei

irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Magen-Darm-Beschwerden aufzeigten, bei 23,68 % und war nicht statistisch signifikant (95 %- KI = [0,5395; 1,0795]).

Tabelle 4-1025: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,457	0,221-0,944	0,0345
Asthma Nein vs. Ja	1,06	0,573-1,962	0,8521
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1025 zeigt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma, aus der Studie ARC010. Es konnte zwischen diesen Patientengruppen kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden.

Tabelle 4-1026: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		56	14			
	Ja	2 (3,57)	4 (28,57)	-0,25 (-0,4139- -0,0861)	0,0926 (0,0149- 0,5752)	0,125 (0,0254- 0,6149)
	Nein	54 (96,43)	10 (71,43)			
	p*	0,0126		0,8215		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-1026 wird der Anteil der Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bezüglich kardiovaskulärer oder neurologischer Beschwerden dosisunabhängig in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich bei 96,43 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 71,43 %. Das relative Risiko wurde im

Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Magen-Darm-Beschwerden aufzeigten, statistisch signifikant um 87,5 % reduziert (95 %- KI = [0,0254; 0,6149]).

Tabelle 4-1027: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		76	29			
	Ja	15 (19,74)	6 (20,69)	-0,0095 (-0,1806-0,1616)	0,9426 (0,3262-2,7243)	0,9539 (0,4099-2,2199)
	Nein	61 (80,26)	23 (79,31)			
	p*	0,9131		0,0732		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1027 stellt den Anteil der Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* aufwies. 80,26 % der ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe waren es 79,31 %. Der Behandlungseffekt zwischen den beiden Gruppen war allerdings nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-1028: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,522	0,216-1,263	0,1491
Asthma Nein vs. Ja	2,55	0,967-6,724	0,0585

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1028 zeigt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den

kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma, aus der Studie ARC010. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-1029: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		56	14			
	Ja	13 (23,21)	6 (42,86)	-0,1964 (-0,4569-0,064)	0,4031 (0,1182-1,3748)	0,5417 (0,2508-1,1698)
	Nein	43 (76,79)	8 (57,14)			
	p*	0,1814		0,6279		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1029 wird der Anteil der Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 dargestellt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich keine Hautbeschwerden bei 76,79 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 57,14 %. 42,86 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Asthma aus dieser Gruppe wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden auf. Es war allerdings keine statistisch signifikante Risikoreduktion festzustellen.

Tabelle 4-1030: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		76	29			
	Ja	20 (26,32)	14 (48,28)	-0,2196 (-0,4198- -0,0194)	0,3827 (0,1572- 0,9313)	0,5451 (0,3201- 0,9283)
	Nein	56 (73,68)	15 (51,72)			
	p*	0,0315		0,7456		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1030 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden über alle Dosen hinweg in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Bei 73,68 % der Patienten ohne Asthma aus dem AR101-Arm zeigten sich keine Hautbeschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 51,72 %, d.h. 48,28 % der Patienten ohne Asthma aus dieser Gruppe wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden auf. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe, welche bei irgendeiner Dosis (1000 mg oder weniger) in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Hautbeschwerden aufzeigte, statistisch signifikant bei 45,49 % (95 %- KI = [0,3201; 0,9283]).

Tabelle 4-1031: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,39	0,19-0,8	0,0103
Asthma Nein vs. Ja	1,199	0,606-2,369	0,6024

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1031 werden die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma, aus der Studie ARC010 gezeigt. Zwischen diesen Patientengruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-DBPCFC, insgesamt und nach Systemorganklasse in der Studie ARC010

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1032: Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	40 (41,2)	0 (0)
Mild (1)	39 (40,2)	14 (46,7)
Moderat (2)	16 (16,5)	12 (40)
Schwer (3)	2 (2,1)	4 (13,3)
Summe	97 (100)	30 (100)
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1032 stellt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC010 in Bezug auf die Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* dar, wobei nur die Patienten zwischen 4 - 11 Jahren betrachtet wurden. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 41,2 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe keine Symptome auf, 40,2 % maximal milde Symptome, 16,5 % maximal moderate Symptome und 2,1 % der Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren zeigten maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigte keiner der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren keine Symptome auf. 46,7 % der Patienten zeigten maximal milde Symptome, 40 % maximal moderate Symptome und 13,3 % der Patienten in der Placebo-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren zeigten maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-1033: Anteil der Patienten in der Altersgruppe 4 - 11 Jahre, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		97	30			
	Ja	57 (58,76)	30 (100)	-0,4124 (-0,6026- -0,2222)	-	0,5876 (0,4974- 0,6942)
	Nein	40 (41,24)	0 (0)			
	p*	<0,0001		0,999		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1033 werden die Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC010 dargestellt, welche milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg

oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufweisen. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen die 300 mg des Erdnussproteins. 58,76 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten milde Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*, 41,24 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten diese nicht. In der Placebo-Gruppe zeigten alle Patienten zwischen 4 - 11 Jahren milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. Die relative Risikoreduktion im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 41,24 % (95 %- KI = [0,4974; 0,6942]).

Tabelle 4-1034: Anteil der Patienten in der Altersgruppe 4 - 11 Jahre, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		97	30			
	Ja	18 (18,56)	16 (53,33)	-0,3478 (-0,5291- -0,1665)	0,1994 (0,0826- 0,4812)	0,3479 (0,2038- 0,5939)
	Nein	79 (81,44)	14 (46,67)			
	p*	0,0002		0,9784		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1034 zeigt die Patienten aus der Studie ARC010 zwischen 4 - 11 Jahren, bei welchen moderate Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* beobachtet wurden. Kein Patient aus beiden Behandlungsarmen tolerierte zu Beginn der Studie 300 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 18,56 % der Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren moderate Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein, die anderen 81,44 % der Patienten zeigten diese nicht. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher moderate Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein aufwies, bei 53,33 %. Die relative Risikoreduktion im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen sank bei den Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren, welche bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad in der Exit-*DBPCFC* aufzeigten, statistisch signifikant um 65,21 % (95 %- KI = [0,2038-0,5939]).

Tabelle 4-1035: Anteil der Patienten in der Altersgruppe 4 - 11 Jahre, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		97	30			
	Ja	2 (2,06)	4 (13,33)	-0,1127 (-0,1996- -0,0258)	0,1368 (0,0237- 0,789)	0,1546 (0,0298- 0,803)
	Nein	95 (97,94)	26 (86,67)			
	p*	0,0275		0,2967		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1035 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 dargestellt, welcher Symptome des schweren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufweist. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen 300 mg Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 2,06 % der Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 13,33 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag das relative Risiko bei den Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren, welche bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren, maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 84,54 % (95 %- KI = [0,0298; 0,803]).

Tabelle 4-1036: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	7 (20)	0 (0)
Mild (1)	16 (45,7)	2 (15,4)
Moderat (2)	8 (22,9)	8 (61,5)
Schwer (3)	4 (11,4)	3 (23,1)

Summe	35 (100)	13 (100)
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1036 stellt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC010 zwischen 12 - 17 Jahren in Bezug auf die maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* dar. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen 300 mg des Erdnussproteins. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 20 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe keine Symptome auf, 45,7 % maximal milde Symptome, 22,9 % maximal moderate Symptome und 11,4 % der Patienten in der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren zeigten maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigte keiner der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren keine Symptome. 15,4 % der Patienten zeigten maximal milde Symptome, 61,5 % maximal moderate Symptome und 23,1 % der Patienten in der Placebo-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren zeigten maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-1037: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		35	13			
	Ja	28 (80)	13 (100)	-0,2 (-0,4247-0,0247)	-	0,8 (0,6779-0,9441)
	Nein	7 (20)	0 (0)			
	p*	0,1661		0,7902		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1037 werden die Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 dargestellt, welche milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufweisen. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Patient aus beiden Behandlungsgruppen die 300 mg Erdnussprotein. 80 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten einen maximal milden Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe zeigten alle Patienten zwischen 12 - 17 Jahren milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* auf. Die relative Risikoreduktion im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg oder weniger

Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 20 % (95 %- KI = [0,6779; 0,9441]).

Tabelle 4-1038: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		35	13			
	Ja	12 (34,29)	11 (84,62)	-0,5033 (-0,8213- -0,1853)	0,0949 (0,018- 0,4991)	0,4052 (0,2424- 0,6774)
	Nein	23 (65,71)	2 (15,38)			
	p*	0,0019		0,9863		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1038 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010, welcher Symptome des moderaten oder eines schweren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufweist. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 34,29 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren ein moderater oder schwerer, maximaler Schweregrades bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein, 65,71 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten maximal den milden Schweregrad. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten mit mindestens moderaten Schweregrad bei 84,62 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag das relative Risiko bei den Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren, welche bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren, maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 59,48 % (95 %- KI = [0,2424; 0,6774]).

Tabelle 4-1039: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		35	13			
	Ja	4 (11,43)	3 (23,08)	-0,1165 (-0,3412-	0,4301 (0,0819-	0,4952 (0,1278-

	Nein	31 (88,57)	10 (76,92)	0,1082)	2,2575)	1,9196)
	p*	0,3695		0,4001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1039 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren gezeigt, der bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufwies (Studie ARC010). 11,43 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten einen schweren maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 23,08 %. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-1040: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC010)

Maximale Symptomschwere	p-Wert	Interaktionstest nach Altersgruppen
Mild (1)	0,9476	0,0282
Moderat (2)	<0,0001	0,0087
Schwer (3)	0,0192	0,0399
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1040 zeigt die den Interaktionstest bezüglich der Operationalisierung der maximalen Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Altersgruppen in der Studie ARC010. Hierbei konnten statistisch signifikante Behandlungseffekt bei allen drei maximalen Symptomschweren festgestellt werden.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1041: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	23 (35,9)	0 (0)
Mild (1)	24 (37,5)	7 (43,8)
Moderat (2)	14 (21,9)	7 (43,8)
Schwer (3)	3 (4,7)	2 (12,5)
Summe	64 (100)	16 (100)
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1041 stellt die Ergebnisse der weiblichen Patienten aus der Studie ARC010 in Bezug auf die maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* dar. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 35,9 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome auf, 37,5 % maximal milde Symptome, 21,9 % maximal moderate Symptome und 4,7 % der weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe zeigten maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigte keine der weiblichen Patienten keine Symptome auf. 43,8 % der Patienten zeigten maximal milde Symptome, 43,8 % maximal moderate Symptome und 12,5 % der weiblichen Patienten in der Placebo-Gruppe zeigten maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-1042: Anteil der weiblichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		64	16			
	Ja	41 (64,06)	16 (100)	-0,3594 (-0,6073- -0,1114)	-	0,6406 (0,5332- 0,7697)
	Nein	23 (35,94)	0 (0)			
	p*	0,0039		0,9763		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1042 werden die weiblichen Patienten aus der Studie ARC010 dargestellt, welche milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufweisen. 35,94 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten keine Symptome bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 0 %. Dementsprechend wurden bei allen weiblichen Patienten aus der Placebo-Gruppe milde Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* festgestellt. Die relative Risikoreduktion im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 35,94 % (95 %- KI = [0,5332; 0,7697]).

Tabelle 4-1043: Anteil der weiblichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		64	16			
	Ja	17 (26,56)	9 (56,25)	-0,2969 (-0,5535- -0,0403)	0,2813 (0,0906- 0,8734)	0,4722 (0,2608- 0,8552)
	Nein	47 (73,44)	7 (43,75)			
	p*	0,0233		0,859		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1043 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten in der Studie ARC010, welcher Symptome des moderaten oder eines schweren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufweist. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 26,56 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe ein moderater oder schwerer, maximaler Schweregrade bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten mit mindestens einem moderaten Schweregrad bei 56,25 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag das relative Risiko bei den weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren, maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 52,78 % (95 %- KI = [0,2608; 0,8552]).

Tabelle 4-1044: Anteil der weiblichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		64	16			
	Ja	3 (4,69)	2 (12,5)	-0,0781 (-0,2107- 0,0545)	0,3443 (0,0525- 2,2586)	0,375 (0,0683- 2,0594)
	Nein	61 (95,31)	14 (87,5)			
	p*	0,26		0,2399		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen

Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1044 wird der Anteil der weiblichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen, in der Studie ARC010 gezeigt. 4,69 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten einen schweren maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 12,5 %. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-1045: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	24 (35,3)	0 (0)
Mild (1)	31 (45,6)	9 (33,3)
Moderat (2)	10 (14,7)	13 (48,1)
Schwer (3)	3 (4,4)	5 (18,5)
Summe	68 (100)	27 (100)
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1045 stellt die Ergebnisse der männlichen Patienten aus der Studie ARC010 in Bezug auf die maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* dar. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 35,3 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome auf, 45,6 % maximal milde Symptome, 14,7 % maximal moderate Symptome und 4,4 % der männlichen Patienten in der AR101-Gruppe zeigten maximal schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe zeigte keiner der männlichen Patienten keine Symptome. 33,3 % der männlichen Patienten zeigten maximal milde Symptome, 48,1 % maximal moderate Symptome und 18,5 % der männlichen Patienten in der Placebo-Gruppe zeigten maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-1046: Anteil der männlichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		68	27			
	Ja	44 (64,71)	27 (100)	-0,3529 (-0,5467-	-	0,6471 (0,5429-

	Nein	24 (35,29)	0 (0)	-0,1592)		0,7712)
	p*	0,0004		0,9936		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1046 werden die männlichen Patienten aus der Studie ARC010 dargestellt, welche milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufweisen. 35,29 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten keine Symptome bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 0 %. Dementsprechend wurden bei allen männlichen Patienten aus der Placebo-Gruppe milde Symptome oder ein höherer, maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* festgestellt. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 35,29 % (95 %- KI = [0,5429; 0,7712]).

Tabelle 4-1047: Anteil der männlichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		68	27			
	Ja	13 (19,12)	18 (66,67)	-0,4755 (-0,6845- -0,2665)	0,1182 (0,0434- 0,3221)	0,2868 (0,1643- 0,5005)
	Nein	55 (80,88)	9 (33,33)			
	p*	<0,0001		0,9986		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1047 zeigt den Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC010, welcher Symptome des moderaten oder eines schweren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufweist. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 19,12 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe ein moderater oder schwerer, maximaler Schweregrade bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der männlichen Patienten mit einem moderaten oder schwereren, maximalen Schweregrad bei 66,67 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag das relative Risiko bei den männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren, maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 71,32 % (95 %- KI = [0,1643; 0,5005]).

Tabelle 4-1048: Anteil der männlichen Patienten, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		68	27			
	Ja	3 (4,41)	5 (18,52)	-0,1411 (-0,2649- -0,0173)	0,2031 (0,0448- 0,92)	0,2382 (0,0611- 0,9284)
	Nein	65 (95,59)	22 (81,48)			
	p*	0,0393		0,4555		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1048 wird der Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC010 dargestellt, welcher Symptome des schweren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufweist. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 4,41 % der männlichen Patienten in der AR101-Gruppe Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 18,52 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag das relative Risiko bei den männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren, maximalen Schweregrad aufwiesen, statistisch signifikant bei 71,32 % (95 %- KI = [0,0611; 0,9284]).

Tabelle 4-1049: Behandlungseffekte Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC010)

Maximale Symptomschwere	p-Wert	Interaktionstest nach Geschlecht
Mild (1)	0,9486	0,9385
Moderat (2)	<0,0001	0,6218
Schwer (3)	0,0189	0,7591
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1049 zeigt die den Interaktionstest bezüglich der Operationalisierung der maximalen Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten aus der Studie ARC010. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Patientengruppen hinsichtlich des schweren Schweregrads festgestellt werden.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1050: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	24 (42,9)	0 (0)
Mild (1)	19 (33,9)	2 (14,3)
Moderat (2)	11 (19,6)	8 (57,1)
Schwer (3)	2 (3,6)	4 (28,6)
Summe	56 (100)	14 (100)
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1050 stellt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC010 mit Asthma in Bezug auf die maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* dar. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 42,9 % der Patienten aus der AR101-Gruppe mit Asthma keine Symptome, 33,9 % maximal milde Symptome, 19,6 % maximal moderate Symptome und 3,6 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten maximal schwere Symptome auf. In der Placebo-Gruppe wurden bei keinem der Patienten mit Asthma keine Symptome. 14,3 %

der Patienten maximal milde Symptome, 57,1 % maximal moderate Symptome und 28,6 % der Patienten mit Asthma aus der Placebo-Gruppe maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC* beobachtet.

Tabelle 4-1051: Anteil der Patienten mit Asthma, die 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		56	14			
	Ja	32 (57,14)	14 (100)	-0,4286 (-0,7066- -0,1506)	-	0,5714 (0,4555- 0,7169)
	Nein	24 (42,86)	0 (0)			
	p*	0,0015		0,9867		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1051 werden die Patienten aus der Studie ARC010 mit Asthma dargestellt, welche milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufzeigten. 42,86 % der Patienten aus der AR101-Gruppe mit Asthma zeigten keine Symptome bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe waren es 0 % der Patienten, somit zeigten alle der Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Asthma einen milden oder höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen sank beiden Patienten aus der Studie ARC010 mit Asthma, welche einen milden oder höheren, maximalen Schweregrad aufzeigten, statistisch signifikant auf 42,86 % (95 %- KI = [0,4555; 0,7169]).

Tabelle 4-1052: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere		56	14			

≥ Moderat	Ja	13 (23,21)	12 (85,71)	-0,625 (-0,9056- -0,3444)	0,0504 (0,01- 0,2547)	0,2708 (0,1607- 0,4565)
	Nein	43 (76,79)	2 (14,29)			
	p*	<0,0001		0,9994		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1052 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 mit Asthma, welcher Symptome des moderaten oder eines schweren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufwies. In der Exit-*DBPCFC* zeigten sich bei 23,21 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm ein moderater oder schwerer, maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 85,71 %. Die relative Risikoreduktion im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010, welche einen milden oder höheren, maximalen Schweregrad aufzeigten, statistisch signifikant bei 72,92 % (95 %- KI = [0,1607; 0,4565]).

Tabelle 4-1053: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		56	14			
	Ja	2 (3,57)	4 (28,57)	-0,25 (-0,4139- -0,0861)	0,0926 (0,0149- 0,5752)	0,125 (0,0254- 0,6149)
	Nein	54 (96,43)	10 (71,43)			
	p*	0,0126		0,8215		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1053 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 mit Asthma in der Stude ARC004 dargestellt, welcher Symptome des schweren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich in der Exit-*DBPCFC* bei 3,57 % der Patienten aus der AR101-Gruppe Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein. Dieser Wert lag in der

Placebo-Gruppe bei 28,57 % Die relative Risikoreduktion im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010, welche einen schweren, maximalen Schweregrad aufzeigten, statistisch signifikant bei 87,5 % (95 %- KI = [0,0254; 0,6149]).

Tabelle 4-1054: Maximaler Schweregrad bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Behandlungsarm	
	AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)
Keine (0)	23 (30,3)	0 (0)
Mild (1)	36 (47,4)	14 (48,3)
Moderat (2)	13 (17,1)	12 (41,4)
Schwer (3)	4 (5,3)	3 (10,3)
Summe	76 (100)	29 (100)
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1054 stellt die Ergebnisse der Patienten aus der Studie ARC010 ohne Asthma in Bezug auf die maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* dar. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 30,3 % der Patienten aus der AR101-Gruppe ohne Asthma keine Symptome, 47,4 % maximal milde Symptome, 17,1 % maximal moderate Symptome und 5,3 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten maximal schwere Symptome auf. In der Placebo-Gruppe wurden bei keinem der Patienten ohne Asthma keine Symptome festgestellt. 48,3 % der Patienten maximal milde Symptome, 41,4 % maximal moderate Symptome und 10,3 % der Patienten ohne Asthma aus der Placebo-Gruppe maximal schwere Symptome in der Exit-*DBPCFC* festgestellt.

Tabelle 4-1055: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		76	29			
	Ja	53 (69,74)	29 (100)	-0,3026 (-0,4796- -0,1257)	-	0,6974 (0,6014- 0,8087)
	Nein	23 (30,26)	0 (0)			
	p*	0,0008		0,9858		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1055 werden die Patienten aus der Studie ARC010 ohne Asthma dargestellt, welche milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufzeigten. 30,26 % der Patienten aus der AR101-Gruppe mit Asthma zeigten keine Symptome bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe waren dies bei keinem der Patienten zu beobachten. D.h. alle Patienten aus der Placebo-Gruppe ohne Asthma wiesen Symptome eines milden oder höheren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* auf. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen sank bei den Patienten aus der Studie ARC010 ohne Asthma, welche einen milden oder höheren, maximalen Schweregrad aufzeigten, statistisch signifikant um 30,26 % (95 %- KI = [0,6014; 0,8087]).

Tabelle 4-1056: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen moderaten oder höheren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Moderat		76	29			
	Ja	17 (22,37)	15 (51,72)	-0,2936 (-0,4905- -0,0966)	0,2689 (0,1086- 0,6657)	0,4325 (0,2503- 0,7472)
	Nein	59 (77,63)	14 (48,28)			
	p*	0,0035		0,9161		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1056 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 ohne Asthma, welcher Symptome des moderaten oder eines schweren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufwies. In der Exit-*DBPCFC* wiesen 22,37 % der Patienten ohne Asthma aus dem AR101-Arm einen moderaten oder schwereren, maximalen Schweregrad bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 51,72 %. Die relative Risikoreduktion im Vergleich zwischen den beiden

Behandlungsgruppen lag bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC010, welche einen milden oder höheren, maximalen Schweregrad aufzeigten, statistisch signifikant bei 56,75 % (95 %- KI = [0,2503; 0,7472]).

Tabelle 4-1057: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen schweren maximalen Schweregrad aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere = Schwer		76	29			
	Ja	4 (5,26)	3 (10,34)	-0,0508 (-0,1575-0,0559)	0,4815 (0,1009-2,2974)	0,5088 (0,1212-2,1356)
	Nein	72 (94,74)	26 (89,66)			
	p*	0,3919		0,0988		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1057 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 ohne Asthma dargestellt, welcher Symptome des schweren, maximalen Schweregrads bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich in der Exit-*DBPCFC* bei 5,26 % der Patienten aus der AR101-Gruppe Symptome des schweren, maximalen Schweregrades bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 10,34 % Hierbei war kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zu erkennen.

Tabelle 4-1058: Behandlungseffekte Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC010)

Maximale Symptomschwere	p-Wert	Interaktionstest nach Asthma
Mild (1)	0,9483	0,1369
Moderat (2)	<0,0001	0,2161
Schwer (3)	0,0142	0,4756
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1058 zeigt den Interaktionstest bezüglich der Operationalisierung der maximalen Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aus der Studie ARC010 an, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Gruppen festgestellt werden.

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1059: Maximaler Schweregrad bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	72 (74,2)	21 (70)	60 (61,9)	11 (36,7)	85 (87,6)	26 (86,7)	80 (82,5)	21 (70)
Mild (1)	24 (24,7)	7 (23,3)	28 (28,9)	14 (46,7)	10 (10,3)	3 (10)	17 (17,5)	8 (26,7)
Moderat (2)	1 (1)	2 (6,7)	9 (9,3)	4 (13,3)	2 (2,1)	1 (3,3)	0 (0)	1 (3,3)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Summe	97 (100)	30 (100)	97 (100)	30 (100)	97 (100)	30 (100)	97 (100)	30 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-1059 wird der maximale Schweregrad bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC010 in der Exit-*DBPCFC* bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein aufgeteilt nach Systemorganklassen, dargestellt. Bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten 74,2 % keine Atembeschwerden, 24,7 % zeigten milde Symptome, 1 % moderate und kein Patient schwere Symptome hinsichtlich Atembeschweren auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten ohne Atembeschwerden bei 70 %. 23,3 % wiesen milde, 6,7 % moderate und kein Patient schwere Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. Hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden zeigten 61,9 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dem AR101-Arm keine Symptome, 28,9 % milde Symptome, 9,3 % moderate Symptome und ein Patient schwere Symptome. Im Placebo-Arm wiesen 36,7 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 46,7 % milde, 13,3 % moderate und 3,3 % schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 87,6 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden auf. 10,3 % der Patienten zeigten milde, 2,1 % moderate sowie kein Patient schwere Symptome hinsichtlich dieser Systemorganklasse auf. In der Placebo-Gruppe wiesen 86,7 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren, 10 % milde, 3,3 % moderate und kein Patient schwere Beschwerden auf. In Bezug auf Hautsymptome konnten bei 82,50 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dem AR101-Arm keine Symptome, 17,5 % milde Symptome, sowie bei keinem Patienten moderate oder schwere Symptome festgestellt werden. 70 % der Patienten aus dem Placebo-Arm zeigten keine Hautsymptome, 26,70 % milde, 3,3 % moderate und keiner schwere Symptome auf.

Tabelle 4-1060: Maximaler Schweregrad bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	29 (82,9)	6 (46,2)	23 (65,7)	7 (53,8)	34 (97,1)	11 (84,6)	29 (82,9)	9 (69,2)
Mild (1)	5 (14,3)	6 (46,2)	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	2 (15,4)	6 (17,1)	4 (30,8)
Moderat (2)	1 (2,9)	1 (7,7)	9 (25,7)	3 (23,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	3 (8,6)	3 (23,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Summe	35 (100)	13 (100)	35 (100)	13 (100)	35 (100)	13 (100)	35 (100)	13 (100)

Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1060 zeigt den maximalen Schweregrad bei allen Patienten aus der Studie ARC010 zwischen 12 - 17 Jahren bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen, an. Bei den Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten 82,9 % keine Atembeschwerden, 14,30 % zeigten milde, 2,9 % moderate und kein Patient schwere Symptome hinsichtlich Atembeschweren auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten ohne Magenbeschwerden bei 46,2 %. 46,2 % wiesen milde, 7,7 % moderate und keiner schwere Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. Hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden zeigten 65,7 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus dem AR101-Arm keine Symptome, keiner milde Symptome, 25,7 % moderate Symptome und 8,6 % der Patienten schwere Symptome auf. Im Placebo-Arm wiesen 53,8 % keine Magen-Darm-Beschwerden, keiner milde, 23,1 % moderate und 23,1 % schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 97,1 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden auf, 2,9 % wiesen milde Symptome hierbei auf, kein Patient zeigte moderate oder schwere Symptome hinsichtlich dieser Systemorganklasse. In der Placebo-Gruppe wiesen 84,6 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren, 15,4 % milde, kein Patient moderate oder schwere Beschwerden auf. In Bezug auf Hautsymptome wiesen 82,9 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus dem AR101-Arm keine Symptome, 17,1 % milde Symptome und kein Patient moderate oder schwere Symptome auf. 69,2 % der Patienten aus dem Placebo-Arm zeigten bezüglich Hautsymptomen keine Beschwerden, 30,8 % zeigten milde und keiner moderate oder schwere Symptome in dieser Systemklasse auf.

Tabelle 4-1061: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		97	30			
	Ja	25 (25,77)	9 (30)	-0,0423 (-0,2236-0,139)	0,8102 (0,3282-2,0002)	0,8591 (0,4519-1,6334)
	Nein	72 (74,23)	21 (70)			
	p*	0,6477		0,1379		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1061 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Atembeschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich bei 74,23 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe keine Atemwegsbeschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 70 %. 30 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden an. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den beiden Gruppen vor.

Tabelle 4-1062: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		35	13			
	Ja	6 (17,14)	7 (53,85)	-0,367 (-0,6499--0,0841)	0,1773 (0,0437-0,7196)	0,3184 (0,1314-0,7716)
	Nein	29 (82,86)	6 (46,15)			
	p*	0,0245		0,9249		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)

***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1062 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich bei 82,86 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren keine Atemwegsbeschwerden bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 46,15 %. D.h., dass 53,85 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus dieser Gruppe einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden aufwies. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant bei 68,16 % (95 %- KI = [0,1314; 0,7716]).

Tabelle 4-1063: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,518	0,247-1,083	0,0805
Alter 12-17 vs. 4-11	0,992	0,466-2,111	0,9825
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-1063 werden die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bis einschließlich 100 mg der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren, aus der Studie ARC010 gezeigt. Zwischen diesen Altersgruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-1064: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		97	30			
	Ja	37 (38,14)	19 (63,33)	-0,2519 (-0,4552- -0,0486)	0,357 (0,1529- 0,8337)	0,6023 (0,4152- 0,8737)
	Nein	60	11			

		(61,86)	(36,67)			
	p*	0,0152		0,8375		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1064 stellt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Bei 61,86 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten sich keine Magen-Darm-Beschwerden bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 35,67 %. 63,33 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Magen-Darm-Beschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 39,77 % reduziert (95 %- KI = [0,4152; 0,8737]).

Tabelle 4-1065: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		35	13			
	Ja	12 (34,29)	6 (46,15)	-0,1187 (-0,4269-0,1895)	0,6087 (0,1668-2,2216)	0,7429 (0,3526-1,5649)
	Nein	23 (65,71)	7 (53,85)			
	p*	0,5131		0,4224		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1065 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Magen-Darm-Beschwerden bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich bei 65,71 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren keine Magen-Darm-Beschwerden bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 53,85 %, 46,15 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren

aus dieser Gruppe wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden auf. Zwischen diesen Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1066: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,418	0,207-0,846	0,0153
Alter 12-17 vs. 4-11	0,73	0,364-1,462	0,3743
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-1066 werden die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren, aus der Studie ARC010 dargestellt. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden.

Tabelle 4-1067: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		97	30			
	Ja	12 (12,37)	4 (13,33)	-0,0096 (-0,1455- 0,1262)	0,9176 (0,2726- 3,0892)	0,9278 (0,3231- 2,6645)
	Nein	85 (87,63)	26 (86,67)			
	p*	1		0,0502		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-1067 stellt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bezüglich kardiovaskulärer oder neurologischer Beschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich bei 87,63 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag

dieser Anteil bei 86,67 %. Es ließ sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt feststellen.

Tabelle 4-1068: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		35	13			
	Ja	1 (2,86)	2 (15,38)	-0,1253 (-0,2794-0,0288)	0,1618 (0,0133-1,9606)	0,1857 (0,0184-1,8794)
	Nein	34 (97,14)	11 (84,62)			
	p*	0,1744		0,4106		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1068 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Bei 97,14 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren zeigten sich keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 84,62 %. Zwischen diesen Gruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-1069: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,654	0,231-1,855	0,4249
Alter 12-17 vs. 4-11	0,454	0,126-1,639	0,2281

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1069 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren, aus der Studie ARC010 dar. Zwischen diesen Altersgruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt beobachtet werden.

Tabelle 4-1070: Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		97	30			
	Ja	17 (17,53)	9 (30)	-0,1247 (-0,29-0,0405)	0,4958 (0,1937-1,2694)	0,5842 (0,2911-1,1723)
	Nein	80 (82,47)	21 (70)			
	p*	0,1389		0,3934		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1070 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich keine Hautbeschwerden bei 82,47 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe in bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 70 %. 30 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden an. Der Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-1071: Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		35	13			
	Ja	6	4	-0,1363	0,4655	0,5571

		(17,14)	(30,77)	(-0,3948-0,1223)	(0,1071-2,024)	(0,1867-1,6626)
	Nein	29 (82,86)	9 (69,23)			
	p*	0,4253		0,462		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1071 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* zeigte.. Bei 82,86 % der Patienten aus dem AR101Arm zwischen 12 - 17 Jahren zeigten sich keine Hautbeschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 69,23 %. D.h., dass 30,77 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus dieser Gruppe einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden aufwies. Es war kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festzustellen.

Tabelle 4-1072: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,487	0,221-1,075	0,0748
Alter 12-17 vs. 4-11	0,995	0,435-2,277	0,9903

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1072 werden die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren, aus der Studie ARC010 dargestellt. Zwischen diesen Altersgruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1073: Maximaler Schweregrad bei den weiblichen Patienten bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	51 (79,7)	8 (50)	39 (60,9)	6 (37,5)	58 (90,6)	13 (81,3)	50 (78,1)	11 (68,8)
Mild (1)	13 (20,3)	6 (37,5)	0 (0)	0 (0)	6 (9,4)	2 (12,5)	14 (21,9)	5 (31,3)
Moderat (2)	0 (0)	2 (12,5)	19 (29,7)	9 (56,3)	0 (0)	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	6 (9,4)	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Summe	64 (100)	16 (100)	64 (100)	16 (100)	64 (100)	16 (100)	64 (100)	16 (100)

Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1073 zeigt den maximalen Schweregrad bei den weiblichen Patienten bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein aus der Studie ARC010 in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen. Bei den weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe wiesen 79,7 % keine Atembeschwerden, 20,3 % zeigten milde Symptome und keine weibliche Patientin moderate oder schwere Symptome hinsichtlich Atembeschweren auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten ohne Atembeschwerden bei der Hälfte. 37,5 % wiesen milde, 12,5 % moderate und keine weibliche Patientin schwere Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. In Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden zeigten 60,9 % der Patienten aus dem AR101-Arm keine Symptome, keiner milde Symptome, 29,7 % moderate Symptome und 9,4 % der weiblichen Patienten schwere Symptome. Im Placebo-Arm wiesen 37,5 % keine Magen-Darm-Beschwerden, niemand milde, 56,3 % moderate und 6,3 % schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 90,6 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden. 9,4 % der Patienten zeigten milde und keine Patientin moderate oder schwere Symptome hinsichtlich dieser Systemorganklasse auf. In der Placebo-Gruppe stellten sich bei 81,3 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren heraus, bei 12,5 % milde, bei 6,3 % moderate sowie bei keine der Patientinnen schwere Beschwerden. In Bezug auf Hautsymptome konnten bei 78,1 % der weiblichen Patienten aus dem AR101-Arm keine Symptome, 21,9 % milde Symptome sowie kein weiblicher Patient moderate oder schwere Symptome nachgewiesen werden. 68,8 % der Patienten aus dem Placebo-Arm zeigten keine Hautsymptome, 31,3 % milde und keiner der weiblichen Patienten moderate oder schwere Symptome.

Tabelle 4-1074: Maximaler Schweregrad bei den männlichen Patienten bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	50 (73,5)	19 (70,4)	44 (64,7)	12 (44,4)	61 (89,7)	24 (88,9)	59 (86,8)	19 (70,4)
Mild (1)	16 (23,5)	7 (25,9)	18 (26,5)	8 (29,6)	5 (7,4)	3 (11,1)	9 (13,2)	7 (25,9)
Moderat (2)	2 (2,9)	1 (3,7)	6 (8,8)	6 (22,2)	2 (2,9)	0 (0)	0 (0)	1 (3,7)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Summe	68 (100)	27 (100)	68 (100)	27 (100)	68 (100)	27 (100)	68 (100)	27 (100)

Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1074 wird der maximale Schweregrad bei männlichen Patienten aus der Studie ARC010 bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC,* aufgeteilt nach Systemorganklassen, aufgezeigt. Bei den männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten 73,5 % keine Atembeschwerden, 23,5 % zeigten milde, 2,9 % moderate und kein männlicher Patient schwere Symptome hinsichtlich Atembeschweren auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten ohne Atembeschwerden bei 70,4 %. 25,9 % wiesen milde, 3,7 % moderate und kein männlicher Patient schwere Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. In Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden zeigten 64,7 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm keine Symptome, 26,5 % milde Symptome, 8,8 % moderate Symptome und kein männlicher Patient schwere Symptome auf. Im Placebo-Arm wiesen 44,4 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 29,6 % milde, 22,2 % moderate und 3,7 % schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 89,7 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden auf, 5 männliche Patienten (7,4 %) wiesen milde und 2 (2,9 %) moderate Symptome auf. Keiner der männlichen Patienten zeigte schwere kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden. In der Placebo-Gruppe wiesen 88,9 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren und 11,1 % milde Beschwerden auf. In Bezug auf Hautsymptome wiesen 86,8 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm keine Symptome und 13,2 % milde Symptome auf. 70,4 % der Patienten aus dem Placebo-Arm zeigten bezüglich Hautsymptomen keine Beschwerden, 25,9 % zeigten milde, 3,7 % moderate und keiner schwere Symptome in dieser Systemklasse auf.

Tabelle 4-1075: Anteil der weiblichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		64	16			
	Ja	13 (20,31)	8 (50)	-0,2969 (-0,5379- -0,0558)	0,2549 (0,0804- 0,8081)	0,4063 (0,2038- 0,8096)
	Nein	51 (79,69)	8 (50)			
	p*	0,0252		0,8672		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1075 stellt den Anteil der weiblichen Patienten in der Studie ARC010 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Atembeschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich bei 79,69 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine Atemwegsbeschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 50 %, d. h. bei der Hälfte der weiblichen Patienten aus dieser Gruppe konnte ein milder oder ein höherer maximaler Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden gezeigt werden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den weiblichen Patienten aus dem AR101-Arm, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 59,37 % reduziert (95 %- KI = [0,2038; 0,8096]).

Tabelle 4-1076: Anteil der männlichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		68	27			
	Ja	18 (26,47)	8 (29,63)	-0,0316 (-0,2304- 0,1672)	0,855 (0,3189- 2,2923)	0,8934 (0,4421- 1,8053)
	Nein	50 (73,53)	19 (70,37)			
	p*	0,7554		0,1342		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1076 wird der Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC010 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* gezeigt. Es zeigten sich bei 73,53 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine Atemwegsbeschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 70,37 %. 29,63 % der männlichen Patienten aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden. Der Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-1077: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,518	0,247-1,087	0,0819
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,002	0,507-1,981	0,9955
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1077 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten, aus der Studie ARC010 auf. Zwischen diesen Patientengruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden.

Tabelle 4-1078: Anteil der weiblichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		64	16			
	Ja	25 (39,06)	10 (62,5)	-0,2344 (-0,5061- 0,0374)	0,3846 (0,1243- 1,1905)	0,625 (0,3838- 1,0177)
	Nein	39 (60,94)	6 (37,5)			
	p*	0,091		0,7288		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1078 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten in der Studie ARC010 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Bei 60,94 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten sich keine Magen-Darm-Beschwerden bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 37,5 % der weiblichen Patienten, 62,5 % zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden. Zwischen diesen Gruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-1079: Anteil der männlichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		68	27			
	Ja	24 (35,29)	15 (55,56)	-0,2026 (-0,4219-0,0167)	0,4364 (0,1761-1,0814)	0,6353 (0,3986-1,0127)
	Nein	44 (64,71)	12 (44,44)			
	p*	0,0702		0,6799		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1079 wird der Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC010 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Magen-Darm-Beschwerden bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich bei 64,71 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine Magen-Darm-Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 44,44 %, 55,56 % der männlichen Patienten aus dieser Gruppe wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden auf. Es war kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festzustellen.

Tabelle 4-1080: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,415	0,205-0,842	0,0148
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,211	0,654-2,244	0,5426
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1080 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten, aus der Studie ARC010 dar. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden.

Tabelle 4-1081: Anteil der weiblichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		64	16			
	Ja	6 (9,38)	3 (18,75)	-0,0938 (-0,2669- 0,0794)	0,4483 (0,099- 2,0308)	0,5 (0,14- 1,7858)
	Nein	58 (90,63)	13 (81,25)			
	p*	0,3732		0,3081		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-1081 wird der Anteil der weiblichen Patienten in der Studie ARC010 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bezüglich kardiovaskulärer oder neurologischer Beschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Es zeigten sich bei 90,63 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 81,25 %, sodass 18,75 % der weiblichen Patienten aus dieser Gruppe einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf kardiovaskuläre bzw. neurologische Beschwerden aufwiesen. Dieser Behandlungseffekt stellte sich als nicht statistisch signifikant heraus.

Tabelle 4-1082: Anteil der männlichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		68	27			
	Ja	7 (10,29)	3 (11,11)	-0,0082 (-0,145-0,1287)	0,918 (0,2191-3,8461)	0,9265 (0,2584-3,3219)
	Nein	61 (89,71)	24 (88,89)			
	p*	1		0,0533		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1082 wird der Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC010 dargestellt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* aufzeigte. Bei 89,71 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten sich keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 88,89 %. Zwischen diesen Gruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-1083: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,665	0,235-1,884	0,4428
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,119	0,428-2,925	0,8194

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1083 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten, aus der Studie ARC010 dar. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-1084: Anteil der weiblichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		64	16			
	Ja	14 (21,88)	5 (31,25)	-0,0938 (-0,3269-0,1394)	0,616 (0,1833-2,0697)	0,7 (0,2957-1,6571)
	Nein	50 (78,13)	11 (68,75)			
	p*	0,5135		0,3331		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1084 wird der Anteil der weiblichen Patienten in der Studie ARC010 beschrieben, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufzeigte. Es zeigten sich keine Hautbeschwerden bei 78,13 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 68,75 %. 31,25 % der weiblichen Patienten aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden an. Der Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-1085: Anteil der männlichen Patienten, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		68	27			
	Ja	9 (13,24)	8 (29,63)	-0,1639 (-0,3348-0,0069)	0,3623 (0,1226-1,0707)	0,4467 (0,1925-1,0363)
	Nein	59 (86,76)	19 (70,37)			
	p*	0,0772		0,5576		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test

**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1085 zeigt den Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC010, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* zeigte. Bei 86,76 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm zeigten sich keine Hautbeschwerden bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 70,37 %. D.h., dass 29,63 % der männlichen Patienten aus dieser Gruppe einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden aufzeigte. Zwischen diesen Gruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-1086: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,46	0,206-1,026	0,0579
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,55	0,732-3,28	0,2523

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1086 werden die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten, aus der Studie ARC010 dargestellt. Zwischen diesen Patientengruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1087: Maximaler Schweregrad bei den Patienten mit Asthma bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	41 (73,2)	6 (42,9)	34 (60,7)	5 (35,7)	55 (98,2)	11 (78,6)	47 (83,9)	11 (78,6)
Mild (1)	14 (25)	7 (50)	19 (33,9)	4 (28,6)	1 (1,8)	2 (14,3)	9 (16,1)	2 (14,3)
Moderat (2)	1 (1,8)	1 (7,1)	3 (5,4)	4 (28,6)	0 (0)	1 (7,1)	0 (0)	1 (7,1)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Summe	56 (100)	14 (100)	56 (100)	14 (100)	56 (100)	14 (100)	56 (100)	14 (100)

Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1087 zeigt den maximalen Schweregrad bei den Patienten aus der Studie ARC010 mit Asthma bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen. Bei den Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe wiesen 73,2 % keine Atembeschwerden auf, 25 % zeigten milde, 1,8 % moderate sowie kein Patient schwere Symptome hinsichtlich Atembeschwerden. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welche Asthma hatten, ohne Atembeschwerden bei 42,9 %. 50 % wiesen milde, 7,1 % moderate und kein Patient schwere Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. Hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden zeigten 60,7 % der Patienten aus dem AR101-Arm mit Asthma keine Symptome, 33,9 % milde Symptome, 5,4 % moderate Symptome und kein Patient schwere Symptome auf. Im Placebo-Arm wiesen 35,7 % keine Magen-Darm-Beschwerden, 28,6 % milde, 28,6 % moderate und 7,1 % schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 98,2 % der Patienten aus der AR101-Gruppe mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, 1,8 % der Patienten zeigten milde Symptome bezüglich dieser Systemorganklasse. In der Placebo-Gruppe stellten sich bei 78,6 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschweren heraus, bei 14,3 % milde, bei 7,1 % moderate sowie bei keinem Patienten schwere Symptome. In Bezug auf Hautsymptome konnten bei 83,9 % der Patienten aus dem AR101-Arm mit Asthma keine Symptome und 16,1 % milde Symptome nachgewiesen werden. 78,6 % der Patienten mit Asthma aus dem Placebo-Arm zeigten keine Hautsymptome, 14,3 % zeigten milde und 7,1 % moderate Symptome.

Tabelle 4-1088: Maximaler Schweregrad bei den Patienten ohne Asthma bei den Dosen 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen (Studie ARC010)

Maximale Symptomschwere in der Exit-*DBPCFC* (Schweregrad)	Respiratory symptoms (Respiratorische Symptome)		Gastrointestinal symptoms (Symptome des Gastrointestinaltrakts)		Cardiovascular /neurologic symptoms (Kardiovaskuläre / neurologische Symptome)		Skin symptoms (Allergische Reaktionen der Haut)	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Keine (0)	60 (78,9)	21 (72,4)	49 (64,5)	13 (44,8)	64 (84,2)	26 (89,7)	62 (81,6)	19 (65,5)
Mild (1)	15 (19,7)	6 (20,7)	0 (0)	0 (0)	10 (13,2)	3 (10,3)	14 (18,4)	10 (34,5)
Moderat (2)	1 (1,3)	2 (6,9)	18 (23,7)	13 (44,8)	2 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwer (3)	0 (0)	0 (0)	9 (11,8)	3 (10,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Summe	76 (100)	29 (100)	76 (100)	29 (100)	76 (100)	29 (100)	76 (100)	29 (100)

Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1088 wird der maximale Schweregrad bei den Patienten aus der Studie ARC010 ohne Asthma bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*, aufgeteilt nach Systemorganklassen, dargestellt. Bei den Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten 78,9 % keine Atembeschwerden, 19,7 % zeigten milde und ein Patient moderate Symptome hinsichtlich Atembeschweren. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welche kein Asthma hatte, ohne Atembeschwerden bei 72,4 %. 20,7 % der Patienten wiesen milde sowie 6,9 % moderate Symptome in Bezug auf Atembeschwerden auf. Hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden zeigten 64,5 % der Patienten ohne Asthma aus dem AR101-Arm keine Symptome, keiner milde Symptome, 23,7 % moderate Symptome und 11,8 % der Patienten schwere Symptome auf. Im Placebo-Arm wiesen 44,8 % keine Magen-Darm-Beschwerden, keiner milde, 44,8 % moderate und 10,3 % der Patienten schwere Magen-Darm-Beschwerden auf. 84,2 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe wiesen keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden auf, 13,2 % zeigten milde und 2 Patienten moderate Symptome. In der Placebo-Gruppe wiesen 89,7 % keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, 10,3 % milde und keiner der Patienten moderate oder schwere Symptome auf. In Bezug auf Hautsymptome wiesen 81,6 % der Patienten ohne Asthma aus dem AR101-Arm keine Symptome und 18,4 % zeigten milde Symptome. Aus dem Placebo-Arm zeigten 65,5 % der Patienten keine und 34,5 % zeigten milde Hautsymptome.

Tabelle 4-1089: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		56	14			
	Ja	15 (26,79)	8 (57,14)	-0,3036 (-0,5786- -0,0285)	0,2744 (0,0816- 0,9225)	0,4688 (0,2504- 0,8776)
	Nein	41 (73,21)	6 (42,86)			
	p*	0,0534		0,8534		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1089 stellt den Anteil der Patienten in der Studie ARC010 mit Asthma dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Atembeschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* zeigte. 73,21 % der Patienten mit Asthma zeigten bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein keine Atembeschwerden auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 42,86 %, d. h. bei 57,14 % der Patienten mit Asthma aus dieser Gruppe konnte ein milder oder ein höherer maximaler Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden beobachtet werden. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich der Atemwegsbeschwerden aufwiesen, statistisch signifikant um 53,12 % reduziert (95 %- KI = [0,2504; 0,8776]).

Tabelle 4-1090: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Atemwegsbeschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		76	29			
	Ja	16 (21,05)	8 (27,59)	-0,0653 (-0,245- 0,1143)	0,7 (0,2618- 1,8716)	0,7632 (0,3667- 1,5883)
	Nein	60 (78,95)	21 (72,41)			
	p*	0,4759		0,1964		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1090 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* gezeigt. Es zeigten sich bei 78,95 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe keine Atemwegsbeschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 42,41 %. 27,59 % der Patienten ohne Asthma aus dieser Gruppe zeigten einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Atemwegsbeschwerden. Der Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-1091: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,483	0,228-1,024	0,0576
Asthma Nein vs. Ja	0,564	0,283-1,123	0,103
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1091 stellt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Atembeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma, aus der Studie ARC010 auf. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden.

Tabelle 4-1092: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		56	14			
	Ja	22 (39,29)	9 (64,29)	-0,25 (-0,5409- 0,0409)	0,3595 (0,1064- 1,2148)	0,6111 (0,3676- 1,016)
	Nein	34 (60,71)	5 (35,71)			
	p*	0,0921		0,7504		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1092 wird der Anteil der Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. 60,71 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten keine Magen-Darm-Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 35,71 %. 64,29 % der Patienten mit Asthma wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden auf. Zwischen diesen Gruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-1093: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Magen-Darm-Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		76	29			
	Ja	27 (35,53)	16 (55,17)	-0,1965 (-0,4068-0,0139)	0,4477 (0,1876-1,0682)	0,6439 (0,412-1,0063)
	Nein	49 (64,47)	13 (44,83)			
	p*	0,0672		0,6664		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1093 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 dargestellt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Magen-Darm-Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich bei 64,47 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe keine Magen-Darm-Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 44,83 %, d.h. bei 55,17 % der Patienten ohne Asthma aus dieser Gruppe wurde ein milder oder höherer maximaler Schweregrad in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden nachgewiesen. Dieser Behandlungseffekt stellte sich als nicht statistisch signifikant heraus.

Tabelle 4-1094: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,415	0,205-0,842	0,0147
Asthma Nein vs. Ja	0,81	0,433-1,514	0,5087
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1094 zeigt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* bei den Magen-Darm-Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma, aus der Studie ARC010. Es konnte zwischen diesen Patientengruppen kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden.

Tabelle 4-1095: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		56	14			
	Ja	1 (1,79)	3 (21,43)	-0,1964 (-0,3324- -0,0605)	0,0667 (0,0063- 0,7018)	0,0833 (0,0094- 0,7417)
	Nein	55 (98,21)	11 (78,57)			
	p*	0,0233		0,6756		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1095 wird der Anteil der Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 gezeigt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bezüglich kardiovaskulärer oder neurologischer Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich bei 98,21 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 78,57 %. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe, welche bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad bezüglich der Magen-Darm-Beschwerden aufzeigten, statistisch signifikant um 91,67 % reduziert (95 %- KI = [0,0094; 0,7417]).

Tabelle 4-1096: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		76	29			
	Ja	12 (15,79)	3 (10,34)	0,0544 (-0,0953-0,2041)	1,625 (0,4235-6,2356)	1,5263 (0,464-5,0203)
	Nein	64 (84,21)	26 (89,66)			
	p*	0,7556		0,0122		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1096 stellt den Anteil der Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 dar, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. 84,21 % der ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten keine kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe waren es 89,66 %. Der Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-1097: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,729	0,256-2,077	0,5541
Asthma Nein vs. Ja	2,685	0,849-8,489	0,0927

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1097 zeigt die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den kardiovaskulären bzw. neurologischen Beschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma, aus der Studie ARC010. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-1098: Anteil der Patienten mit Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		56	14			
	Ja	9 (16,07)	3 (21,43)	-0,0536 (-0,2743-0,1672)	0,7021 (0,1627-3,0302)	0,75 (0,2332-2,4118)
	Nein	47 (83,93)	11 (78,57)			
	p*	0,6954		0,2311		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1098 wird der Anteil der Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 dargestellt, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Es zeigten sich keine Hautbeschwerden bei 83,93 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 78,57 %. 21,43 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Asthma aus dieser Gruppe wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden auf. Dieser Behandlungseffekt stellte sich als nicht statistisch signifikant heraus.

Tabelle 4-1099: Anteil der Patienten ohne Asthma, die bei einer Dosis von 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* einen milden oder höheren maximalen Schweregrad hinsichtlich Hautbeschwerden aufweisen (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomschwere ≥ Mild		76	29			
	Ja	14 (18,42)	10 (34,48)	-0,1606 (-0,3403-0,019)	0,429 (0,1642-1,1211)	0,5342 (0,2681-1,0646)
	Nein	62 (81,58)	19 (65,52)			
	p*	0,0797		0,5429		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)

***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1099 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010, welcher milde Symptome oder einen höheren, maximalen Schweregrad bei Atemwegsbeschwerden bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* aufwies. Bei 81,58 % der Patienten ohne Asthma aus dem AR101-Arm zeigten sich keine Hautbeschwerden bei 100 mg oder weniger Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 65,52 %, d.h. 34,48 % der Patienten ohne Asthma aus dieser Gruppe wiesen einen milden oder einer höheren maximalen Schweregrad in Bezug auf Hautbeschwerden auf. Zwischen diesen Gruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-1100: Behandlungseffekte zur Operationalisierung Maximale Symptomschwere bei 100 mg oder weniger in der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,5	0,226-1,108	0,0877
Asthma Nein vs. Ja	1,359	0,623-2,961	0,4406
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-1100 werden die Behandlungseffekte in Bezug auf die Operationalisierung Maximale Symptomschwere bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Hautbeschwerden, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma, aus der Studie ARC010 gezeigt. Zwischen diesen Patientengruppen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Veränderung der maximalen Symptomschwere bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-DBPCFC zu denselben Dosen in der Exit-DBPCFC in der Studie ARC010

→Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)

Tabelle 4-1101: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 – 11 Jahren in der Studie ARC010

	AR101			Placebo		
	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)
Keine (0)	0 (0)	74 (76,3)	75 (77,3)	0 (0)	9 (30,0)	9 (30,0)
Mild (1)	52 (53,6)	6 (6,2)	6 (6,2)	14 (46,7)	7 (23,3)	9 (30,0)
Moderat (2)	38 (39,2)	0 (0)	1 (1,0)	15 (50,0)	4 (13,3)	7 (23,3)
Schwer (3)	7 (7,2)	0 (0)	0 (0)	1 (3,3)	0 (0)	2 (6,7)
Fehlend	0 (0)	17 (17,5)	15 (15,5)	0 (0)	10 (33,3)	3 (10)
Alle	97 (100)	97 (100)	97 (100)	30 (100)	30 (100)	30 (100)

Exit WR: Exit with replacement. Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1101 zeigt den maximalen Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC010 bei den Patienten zwischen 4 – 11 Jahren. Demzufolge stellt die Erhebung eine dosisabhängige Reduktion der Symptomschwere dar: Dieselbe individuelle nicht mehr tolerierte Dosis Erdnussprotein zu Studienbeginn wurde zu Studienende nochmals getestet.

In Tabelle 4-1101 sind die Ergebnisse der Completer und der ITT-Population dargestellt. In der Screening-*DBPCFC* entwickelten 53,6 % milde Symptome, 39,2 % moderate sowie 7,2 % schwere Symptome bei ihrer individuell als nicht mehr toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. Diese Verteilung der Symptomschwere zu Studienbeginn war vergleichbar zur Placebo-Gruppe. In der Exit-*DBPCFC*

zeigten 76,3% der mit AR101 behandelten Patienten zwischen 4 – 11 Jahren aus der Completer-Population bei derselben Dosis keine Symptome mehr, 6,2 % zeigten milde Symptome. In der Placebo-Gruppe wurden in der Exit-*DBPCFC* in der Completer-Population 30 % der Patienten zwischen 4 – 11 Jahren ohne Symptome, 23,3 % mit milden sowie 13,3 % der Patienten mit moderaten Symptomen beobachtet.

Tabelle 4-1102: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den Patienten zwischen 4 – 11 Jahren in der Studie ARC010

Schwere bei der ersten nicht tolerierten Dosis	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	Difference	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Screening	97	1,5361 (0,6302)	1	3	30	1,5667 (0,5683)	1	3	-0,0306	-0,2854-0,2243	0,8126	0
Exit	80	0,075 (0,2651)	0	1	20	0,75 (0,7864)	0	2	-0,6750	-0,8834-0,4666	<0,0001	0
Unterschied Exit-Screening	80	-1,4875 (0,6363)	-3	0	20	-0,8 (0,8944)	-2	0	-0,6875	-1,0318-0,3432	0,0001	-1,00 (-1,51-0,49)

Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1102 ist der Vergleich des maximalen Schweregrades bei der ersten nicht tolerierten Dosis zu Studienbeginn mit derselben Dosis Erdnussprotein zu Studienende in der Studie ARC010 zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt. In der Screening-*DBPCFC* zeigten die Patienten aus der AR101-Gruppe einen Schweregrad von 1,54 im Mittel, d. h. sie entwickelten im Mittel milde bis moderate Symptome bei ihrer nicht mehr als toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* sank der Mittelwert auf 0,075. Bei den Patienten wurden demnach im Mittel bei derselben Dosis keine Symptome mehr festgestellt. In der Placebo-Gruppe besserte sich die maximale Symptomschwere weniger. In der Screening-*DBPCFC* lag der Mittelwert bei 1,57, in der Exit-*DBPCFC* ergab sich ein Mittelwert von 0,75. Dieser Unterschied in den beiden Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (p = 0,0001).

Tabelle 4-1103: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010

	AR101			Placebo		
	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)
Keine (0)	0 (0)	21 (60)	22 (62,9)	0 (0)	5 (38,5)	5 (38,5)
Mild (1)	14 (40)	2 (5,7)	2 (5,7)	6 (46,2)	0 (0)	2 (15,4)
Moderat (2)	14 (40)	0 (0)	0 (0)	5 (38,5)	3 (23,1)	4 (30,8)
Schwer (3)	7 (20)	0 (0)	0 (0)	2 (15,4)	1 (7,7)	2 (15,4)
Fehlend	0 (0)	12 (34,3)	11 (31,4)	0 (0)	4 (30,8)	0 (0)
Alle	35 (100)	35 (100)	35 (100)	13 (100)	13 (100)	13 (100)

Exit WR: Exit with replacement. Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1103 wird der maximale Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC010 bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt. Demzufolge stellt die Erhebung eine dosisabhängige Reduktion der Symptomschwere dar: Dieselbe individuelle nicht mehr tolerierte Dosis Erdnussprotein zu Studienbeginn wurde zu Studienende nochmals getestet.

In Tabelle 4-1103 zeigt die Ergebnisse der Completer und der ITT-Population. 40 % der Patienten zwischen 12 – 17 Jahren entwickelten milde Symptome bei ihrer individuell als nicht mehr toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein, 40 % moderate und 20 % schwere Symptome. Diese Verteilung der Symptomschwere zu Studienbeginn war vergleichbar zur Placebo-Gruppe. In der Exit-*DBPCFC* waren 60 % der mit AR101 behandelten Patienten zwischen 12 – 17 Jahren aus der Completer-Population bei derselben Dosis symptomfrei. 5,7 % der Patienten zeigten milde Symptome. In der Exit-*DBPCFC* der Placebo-Gruppe zeigten 38,5 % der Patienten zwischen 12 – 17 Jahren aus der Completer-Population keine Symptome, 23,1 % wiesen moderate und 7,7 % zeigten schwere Symptome.

Tabelle 4-1104: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010

Schwere bei der ersten nicht tolerierten Dosis	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	Difference	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Screening	35	1,8 (0,7593)	1	3	13	1,6923 (0,7511)	1	3	0,1077	-0,3873-0,6027	0,6635	0
Exit	23	0,087 (0,2881)	0	1	9	1 (1,2247)	0	3	-0,9130	-1,4582--0,3679	0,0018	0
Unterschied Exit-Screening	23	-1,6522 (0,7141)	-3	-	9	-0,6667 (1,0000)	-2	1	-0,9855	-1,6282--0,3428	0,0039	-1,27 (-2,10--0,44)
Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt. Quelle: (145)												

Die Tabelle 4-1104 wird der maximale Schweregrad bei der ersten nicht tolerierten Dosis zu Studienbeginn mit derselben Dosis Erdnussprotein zu Studienende in der Studie ARC010 verglichen. In der Screening-*DBPCFC* ergab sich für die Patienten aus der AR101-Gruppe ein Schweregrad mit dem Mittelwert 1,8, d. h. im Mittel entwickelten sie moderate Symptome bei ihrer nicht mehr als toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* verkleinerte sich der Mittelwert auf 0,087. Demnach waren bei den Patienten im Mittel bei derselben Dosis keine Symptome mehr hervorgetreten. In der Screening-*DBPCFC* lag der Mittelwert für die Placebo-Gruppe bei 1,69, in der Exit-*DBPCFC* wurde ein Mittelwert von 1 festgestellt. Für den Unterschied in den beiden Behandlungsgruppen statistisch signifikant (p = 0,0039).

Tabelle 4-1105: Bewertung des Effekts der Behandlung auf den Schweregrad bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	46,19	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,44	0,5079
Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt. Quelle: (145)		

In der Tabelle 4-1105 ist der Behandlungseffekt auf den Schweregrad bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit in der Studie ARC0010 dargestellt. Zwischen den Altersgruppen liegen keine signifikanten Behandlungseffekte vor (p = 0,5079).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1106: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010

	AR101			Placebo		
	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)
Keine (0)	0 (0)	30 (46,9)	43 (67,2)	0 (0)	0 (0)	4 (25,0)
Mild (1)	34 (53,1)	8 (12,5)	4 (6,3)	8 (50,0)	6 (37,5)	5 (31,3)
Moderat (2)	25 (39,1)	8 (12,5)	0 (0)	7 (43,8)	6 (37,5)	4 (25,0)
Schwer (3)	5 (7,8)	1 (1,6)	0 (0)	1 (6,3)	2 (12,5)	1 (6,3)
Fehlend	0 (0)	17 (26,6)	17 (26,6)	0 (0)	2 (12,5)	2 (12,5)

Alle	64 (100)	64 (100)	64 (100)	16 (100)	16 (100)	16 (100)

Exit WR: Exit with replacement. Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1106 zeigt den maximalen Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC010 bei den weiblichen Patienten. Demnach stellt die Erhebung eine dosisabhängige Reduktion der Symptomschwere dar: Dieselbe individuelle nicht mehr tolerierte Dosis Erdnussprotein zu Studienbeginn wurde zu Studienende nochmals getestet.

In Tabelle 4-1106 sind die Ergebnisse der Completer und der ITT-Population dargestellt. In der Screening-*DBPCFC* wurden 53,1 % der Patienten besaßen milde Symptome, 39,1 % moderate sowie 7,8 % schwere Symptome bei ihrer individuellen Dosis Erdnussprotein, die sie als nicht mehr tolerierbar erachteten. Diese Verteilung der Symptomschwere zu Studienbeginn war vergleichbar zur Placebo-Gruppe. In der Exit-*DBPCFC* verzeichneten 46,9 % der mit AR101 behandelten Patienten aus der Completer-Population bei derselben Dosis keine Symptome mehr, 12,5 % zeigten milde, 12,5 % moderate und 7,8 % der weiblichen Patienten schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe konnten in der Completer-Population in der Exit-*DBPCFC* bei allen weiblichen Patienten Symptome festgestellt werden. Bei 14,3 % der Patienten wurden milde und bei einem Patienten schwere Symptome beobachtet.

Tabelle 4-1107: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010

Schwere bei der ersten nicht tolerierten Dosis	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	Difference	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Screening	64	1,5469 (0,6407)	1	3	16	1,5625 (0,6292)		3	-0,0156	-0,3709-0,3397	0,9305	0
Exit	45	0,0889 (0,2878)	0	1	8	0,75 (0,8864)	0	2	-0,6611	-0,9873--0,3349	0,0002	0
Unterschied Exit-Screening	45	-1,4667 (0,6606)	-3	0	8	-0,6250 (0,7440)	-2	0	-0,8417	-1,3598--0,3235	0,0020	-1,28 (-2,07--0,49)

Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1107 zeigt den Vergleich des maximalen Schweregrades bei der ersten nicht tolerierten Dosis zu Studienbeginn mit derselben Dosis Erdnussprotein zu Studienende in der Studie ARC010 bei den weiblichen Patienten an. In der Screening-*DBPCFC* wiesen die weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe im Mittel einen Schweregrad von 1,55 auf, d. h. im Mittel entwickelten sie moderate Symptome bei ihrer nicht mehr als toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. In der Exit-*DBPCFC* verringerte sich der Mittelwert auf 0,0889. Bei den weiblichen Patienten wurden demnach im Mittel bei derselben Dosis keine Symptome mehr beobachtet. In der Placebo-Gruppe besserte sich die maximale Symptomschwere hingegen weniger. In der Screening-*DBPCFC* lag der mittlere Wert bei 1,56, in der Exit-*DBPCFC* wurde ein Mittelwert von 0,75 festgestellt. Die Abweichung in den beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p = 0,0020).

Tabelle 4-1108: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010

	AR101			Placebo		
	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)
Keine (0)	0 (0)	34 (50)	54 (79,4)	0 (0)	1 (3,7)	10 (37,0)
Mild (1)	32 (47,1)	17 (25)	4 (5,9)	12 (44,4)	7 (25,9)	6 (22,2)
Moderat (2)	27 (39,7)	8 (11,8)	1 (1,5)	13 (48,1)	13 (48,1)	7 (25,9)
Schwer (3)	9 (13,2)	0 (0)	0 (0)	2 (7,4)	5 (18,5)	3 (11,1)
Fehlend	0 (0)	9 (13,2)	9 (13,2)	0 (0)	1 (3,7)	1 (3,7)
Alle	68 (100)	59 (100)	68 (100)	27 (100)	26 (100)	27 (100)

Exit WR: Exit with replacement. Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1108 wird der maximale Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC010 bei den männlichen Patienten dargestellt. Demzufolge stellt die Erhebung eine dosisabhängige Reduktion der Symptomschwere dar: Dieselbe individuelle nicht mehr tolerierte Dosis Erdnussprotein zu Studienbeginn wurde zu Studienende nochmals getestet.

Die Ergebnisse der Completer und der ITT-Population sind in Tabelle 4-1108 dargestellt. In der Screening-*DBPCFC* zeigten 47,1 % milde, 39,7 % moderate und 13,2 % schwere Symptome bei ihrer individuell als nicht mehr toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein verzeichneten. Zu Studienbeginn waren diese Verteilung der Symptomschwere und Placebo-Gruppe vergleichbar. In der Exit-*DBPCFC* waren 50 % der mit AR101 behandelten männlichen Patienten aus der Completer-Population bei derselben Dosis symptomenfrei, bei 25 % entwickelten sich milde und 11,8 % der männlichen Patienten moderate Symptome. In der Placebo-Gruppe wurden in der Exit-*DBPCFC* in der Completer-Population 3,7 % der männlichen Patienten ohne und 25,9 % mit milden Symptomen, 48 % mit moderaten Symptomen und 18,5 % mit schweren Symptomen beobachtet.

Tabelle 4-1109: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010

Schwere bei der ersten nicht tolerierten Dosis	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	Difference	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Screening	68	1,6618 (0,7042)	1	3	27	1,6296 (0,6293)	1	3,	0,0321	-0,2769-0,3411	0,8368	0
Exit	58	0,0690 (0,2556)	0	1	21	0,8571 (0,9636)	0	3,	-0,7882	-1,0611--0,5153	<0,0001	0
Unterschied Exit-Screening	58	-1,5690 (0,6519)	-3	-1	21	-0,8095 (0,9808)	-2	1	-0,7594	-1,1404--0,3784	0,0002	-1,02 (-1,55--0,50)
Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt. Quelle: (145)												

In der Tabelle 4-1109 ist der Vergleich des maximalen Schweregrades bei der ersten nicht tolerierten Dosis zu Studienbeginn mit derselben Dosis Erdnussprotein zu Studienende in der Studie ARC010 bei den männlichen Patienten aufgeführt. In der Screening-*DBPCFC* konnten bei den Patienten aus der AR101-Gruppe ein Schweregrad von 1,66 im Mittel beobachtet werden, d. h. sie wiesen im Mittel moderate Symptome bei ihrer nicht mehr als toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein auf. In der Exit-*DBPCFC* sank der Mittelwert auf 0,069. Die Patienten waren demnach im Mittel bei derselben Dosis symptomfrei. In der Placebo-Gruppe war die Verbesserung für die maximale Symptomschwere hingegen weniger stark. In der Screening-*DBPCFC* war der Mittelwert bei 1,63, in der Exit-*DBPCFC* zeigte sich ein Mittelwert von 0,76. In den beiden Behandlungsgruppen ist der Unterschied statistisch signifikant (p = 0,0002).

Tabelle 4-1110: Bewertung des Effekts der Behandlung auf den Schweregrad bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit zwischen den Geschlechtsgruppen in der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	46,19	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,43	0,5133
Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt. Quelle: (145)		

In der Tabelle 4-1110 ist der Behandlungseffekt auf den Schweregrad bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit in der Studie ARC010 dargestellt. Zwischen den Geschlechtsgruppen liegen keine signifikanten Behandlungseffekte vor (p = 0,5133).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1111: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010

	AR101			Placebo		
	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)
Keine (0)	0 (0)	29 (51,8)	41 (73,2)	0 (0)	0 (0)	7 (50,0)
Mild (1)	24 (42,9)	8 (14,3)	2 (3,6)	6 (42,9)	2 (14,3)	2 (14,3)
Moderat (2)	25 (44,6)	6 (10,7)	0 (0)	6 (42,9)	7 (50,0)	2 (14,3)
Schwer (3)	7 (12,5)	0 (0)	0 (0)	2 (14,3)	4 (28,6)	2 (14,3)
Fehlend	0 (0)	13 (23,2)	13 (23,2)	0 (0)	1 (7,1)	1 (7,1)
Alle	56 (100)	56 (100)	56 (100)	14 (100)	14 (100)	14 (100)

Exit WR: Exit with replacement. Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1111 wird der maximale Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC010 bei den Patenten mit Asthma dargestellt. Demzufolge stellt die Erhebung eine dosisabhängige Reduktion der Symptomschwere dar: Dieselbe individuelle nicht mehr tolerierte Dosis Erdnussprotein zu Studienbeginn wurde zu Studienende nochmals getestet.

Die Tabelle 4-1111 fasst die Ergebnisse der Completer und der ITT-Population zusammen. In der Screening-*DBPCFC* stellten 42,9 % milde, 44,6 % moderate und 12,5 % schwere Symptome bei ihrer individuell als nicht mehr toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. Diese Verteilung der Symptomschwere zu Studienbeginn mit der Placebo-Gruppe vergleichbar. In der Exit-*DBPCFC* konnten bei 51,8 % der mit AR101 behandelten Patienten mit Asthma aus der Completer-Population bei derselben Dosis keine Symptome mehr beobachtet werden, 14,3 % zeigten milde und 10,7 % der Patienten moderate Symptome. In der Placebo-Gruppe wiesen in der Exit-*DBPCFC* in der Completer-Population alle Patienten mit Asthma Symptome auf: 14,3 % zeigten milde, 50 % moderate und 28,6 % schwere Symptome.

Tabelle 4-1112: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010

Schwere bei der ersten nicht tolerierten Dosis	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	Difference	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Screening	76	1,5395 (0,6621)		3	29	1,5517 (0,5724)	1	3	-0,0123	-0,2889-0,2644	0,9302	0
Exit	61	0,0984 (0,3003)	0	1	20	1,05 (0,9445)	0	3	-0,9516	-1,2245--0,6788	<0,0001	0
Unterschied Exit-Screening	61	-1,4262 (0,5905)	-3	-	20	-0,55 (0,8870)	-2	1	-0,8762	-1,2218--0,5306	<0,0001	-1,32 (-1,86--0,77)

Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (145)

Der Vergleich des maximalen Schweregrades bei der ersten nicht tolerierten Dosis zu Studienbeginn mit derselben Dosis Erdnussprotein zu Studienende in der Studie ARC010 bei den Patienten mit Asthma kann der Tabelle 4-1112 entnommen werden. In der Screening-*DBPCFC* lag der Schweregrad für die Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe im Mittel bei 1,54, d. h. sie stellten im Mittel moderate Symptome bei ihrer nicht mehr als toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein fest. In der Exit-*DBPCFC* verringerte sich der Mittelwert auf 0,098. Die Patienten mit Asthma entwickelten demnach im Mittel bei derselben Dosis keine Symptome mehr. In der Placebo-Gruppe verbesserte sich die maximale Symptomschwere hingegen kaum. In der Screening-*DBPCFC* war der Mittelwert bei 0,55, in der Exit-*DBPCFC* wurde ein Mittelwert von 1,05 festgestellt. Dieser Unterschied in den beiden Behandlungsgruppen zeigte statistische Signifikanz ($p < 0,0001$).

Tabelle 4-1113: Maximaler Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010

	AR101			Placebo		
	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)	Screening N (%)	Exit N (%)	Exit WR N (%)
Keine (0)	0 (0)	35 (46,1)	56 (73,7)	0 (0)	1 (3,4)	7 (24,1)
Mild (1)	42 (55,3)	17 (22,4)	6 (7,9)	14 (48,3)	11 (37,9)	9 (31)
Moderat (2)	27 (35,5)	10 (13,2)	1 (1,3)	14 (48,3)	12 (41,4)	9 (31)
Schwer (3)	7 (9,2)	1 (1,3)	0 (0)	1 (3,4)	3 (10,3)	2 (6,9)
Fehlend	0 (0)	13 (17,1)	13 (17,1)	0 (0)	2 (6,9)	2 (6,9)
Alle	76 (100)	76 (100)	76 (100)	29 (100)	29 (100)	29 (100)

Exit WR: Exit with replacement. Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1113 wird der maximale Schweregrad bis zur ersten nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-*DBPCFC* zu denselben Dosen in der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC010 bei den Patienten ohne Asthma dargestellt. Demzufolge stellt die Erhebung eine dosisabhängige Reduktion der Symptomschwere dar: Dieselbe individuelle nicht mehr tolerierte Dosis Erdnussprotein zu Studienbeginn wurde zu Studienende nochmals getestet.

Die Tabelle 4-1113 zeigt die Ergebnisse der Completer und der ITT-Population. In der Screening-*DBPCFC* besaßen 55,3 % milde, 35,5 % moderate sowie 9,2 % schwere Symptome bei ihrer individuell als nicht mehr toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein. Diese Verteilung der Symptomschwere zu Studienbeginn war zur Placebo-Gruppe vergleichbar. In der Exit-*DBPCFC* wurden bei 46,1 % der mit AR101 behandelten Patienten ohne Asthma aus der Completer-Population bei derselben Dosis keine Symptome mehr beobachtet, 22,4 % hatten milde, 13,2% moderate und 1,3 % der Patienten schwere Symptome. In der Placebo-Gruppe wurden in der Exit-*DBPCFC* in der Completer-Population 3,4 % der Patienten ohne Asthma ohne Symptome, 37,9 % mit milden, 41,4 % der Patienten mit moderaten sowie 10,3 % der Patienten mit schweren Symptomen festgestellt.

Tabelle 4-1114: Vergleich des Schweregrades bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010

Schwere bei der ersten nicht tolerierten Dosis	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	N	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	Difference	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Screening	56	1,6964 (0,6854)	1	3	14	1,7143 (0,7263)	1	3	-0,0179	-0,4313-0,3956	0,9316	0
Exit	42	0,0476 (0,2155)	0	1	9	0,3333 (0,7071)	0	2	-0,2857	-0,5420--0,0295	0,0296	0
Unterschied Exit-Screening	42	-1,6667 (0,7213)	-3	0	9	-1,2222 (0,8333)	-2	0	-0,4444	-0,9912-0,1024	0,1088	-0,61 (-1,34-0,12)

Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt.
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1114 zeigt den Vergleich des maximalen Schweregrades bei der ersten nicht tolerierten Dosis zu Studienbeginn mit derselben Dosis Erdnussprotein zu Studienende in der Studie ARC010 bei den Patienten ohne Asthma an. In der Screening-*DBPCFC* war der Schweregrad für die Patienten aus der AR101-Gruppe 1,696 im Mittel, d. h. bei ihnen wurden im Mittel moderate Symptome bei ihrer nicht mehr als toleriert erachteten Dosis Erdnussprotein festgestellt. In der Exit-*DBPCFC* verringerte sich der Mittelwert auf 0,048. Die Patienten entwickelten demnach im Mittel bei derselben Dosis keine Symptome mehr. In der Placebo-Gruppe besserte sich die maximale Symptomschwere hingegen weniger. Der Mittelwert lag in der Screening-*DBPCFC* bei 1,71, in der Exit-*DBPCFC* wurde ein Mittelwert von 0,3333 ermittelt. Dieser Unterschied in den beiden Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,1088).

Tabelle 4-1115: Bewertung des Effekts der Behandlung auf den Schweregrad bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit zwischen den Gruppen mit und ohne Asthma in der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert

ARM AR101 vs. Placebo	0,02	0,8915
Asthma Nein vs. Ja	0,01	0,9201
Den Patienten, deren maximal tolerierte Dosis in der Exit-*DBPCFC* geringer war als in der Screening-*DBPCFC*, wurde mittels der LOCF-Imputationsmethode der Wert aus Screening-*DBPCFC* zugeteilt. Quelle: (145)		

In der Tabelle 4-1115 ist der Behandlungseffekt auf den Schweregrad bei der ersten im Screening nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings während der Screening-Exit-Visit in der Studie ARC010 dargestellt. Zwischen den Patienten mit und ohne Asthma konnte kein signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden (p = 0,9201).

4.3.1.3.2.3 Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition – RCT

Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition in der Studie ARC003

Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC in der Studie ARC003

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1116: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren		238	89			
	Ja	95 (39,92)	2 (2,25)	0,3767 (0,2655-0,4879)	28,8986 (6,9466-120,222)	17,7626 (4,4728-70,5397)
	Nein	143 (60,08)	87 (97,75)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1116 ist der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 aufgeführt, welcher symptomfrei in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* war. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 39,92 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe keine Symptome bis zu einer Dosis von 1000 mg, in der Placebo-Gruppe waren dies 2,25 %. Das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche eine Symptomfreiheit in allen Dosen in der Exit-*DBPCFC* zeigten, statistisch signifikant um das 17,76-fache erhöht (95 %- KI = [4,4728; 70,5397]).

Tabelle 4-1117: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren		134	35			
	Ja	45 (33,58)	1 (2,86)	0,3072 (0,1417-0,4728)	17,191 (2,279-129,6739)	11,7537 (1,6783-82,3149)
	Nein	89 (66,42)	34 (97,14)			
	p*	0,0003		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1117 ist der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 aufgeführt, welcher symptomfrei in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* blieb. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 33,58 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe keine Symptome in allen getesteten Dosen. In der Placebo-Gruppe waren 2,86 % der Patienten symptomfrei, 97,14 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren zeigten Symptome bei allen getesteten Dosen. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche eine Symptomfreiheit in allen Dosen in der Exit-*DBPCFC* zeigten, statistisch signifikant um das 11,75-fache erhöht (95 %- KI = [1,6783; 82,3149]).

Tabelle 4-1118: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	24,936	7,772-80,003	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,773	0,499-1,195	0,2468

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1118 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Altersgruppen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die Symptomfreiheit bei allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,2468).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1119: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten		164	48			
	Ja	66 (40,24)	0 (0)	0,4024 (0,2535-0,5514)	-	39,497 (2,49-626,543)
	Nein	98 (59,76)	48 (100)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1119 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten in der Studie ARC003, welche symptomfrei in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* war. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 40,24 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome in allen getesteten Dosen. In der Placebo-Gruppe blieb keine weibliche Patientin symptomfrei. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen war bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche Symptomfreiheit in allen Dosen in der Exit-*DBPCFC* zeigten, statistisch signifikant um das 39,5-fache erhöht (95 %- KI = 2,49; 626,543]).

Tabelle 4-1120: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten		208	76			
	Ja	74 (35,58)	3 (3,95)	0,3163 (0,1995-0,4331)	13,4378 (4,0922-44,1264)	9,0128 (2,929-27,7338)
	Nein	134 (64,42)	73 (96,05)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1120 ist der Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC003 aufgeführt, welcher symptomfrei in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* blieb. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 35,58 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome in allen getesteten Dosen. In der Placebo-Gruppe waren es 3,95 % der männlichen Patienten, 96,05 % zeigten Symptome bei allen getesteten Dosen. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche eine Symptomfreiheit in allen Dosen in der Exit-*DBPCFC* zeigten, statistisch signifikant um das 9,01-fache erhöht (95 %- KI = [2,929; 27,7338]).

Tabelle 4-1121: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	24,194	7,549-77,541	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,15	0,76-1,742	0,5084
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1121 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die Symptomfreiheit bei allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,5084).

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-1122: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika		302	100			
	Ja	105 (34,77)	1 (1)	0,3377 (0,238- 0,4373)	52,7665 (7,2562- 383,7147)	34,7682 (4,9158- 245,9067)
	Nein	197 (65,23)	99 (99)			
	p*	<0,0001		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-1122 zeigt den Anteil der Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003, welcher symptomfrei in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* war. In der Exit-

DBPCFC zeigten 34,77 % der Patienten aus Nordamerika aus dem AR101-Arm keine Symptome in allen getesteten Dosen. In der Placebo-Gruppe zeigte ein Patient keine Symptome, 99,00 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten bis zu einer Dosis von 1000 mg Erdnussprotein Symptome auf. Das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde bei den Patienten aus Nordamerika in der AR101-Gruppe, welche Symptomfreiheit in allen Dosen in der Exit-*DBPCFC* zeigten, statistisch signifikant um das 34,77-fache erhöht (95 %- KI = [4,9158; 245,9067]).

Tabelle 4-1123: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa		70	24			
	Ja	35 (50)	2 (8,33)	0,4167 (0,1902-0,6432)	11 (2,4023-50,3682)	6 (1,5595-23,085)
	Nein	35 (50)	22 (91,67)			
	p*	0,0003		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1123 ist der Anteil der Patienten aus Europa in der Studie ARC003 aufgeführt, welcher symptomfrei in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* blieb. In der Exit-*DBPCFC* zeigten die Hälfte der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe keine Symptome in allen getesteten Dosen. In der Placebo-Gruppe waren es 8,33 % der Patienten, 91,67 % aus Europa zeigten Symptome bis zu einer Dosis von 1000 mg an. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit bei den Patienten aus Europa in der AR101-Gruppe, welche eine Symptomfreiheit in allen Dosen in der Exit-*DBPCFC* zeigten, statistisch signifikant um das 6,00-fache erhöht (95 %- KI = 1,5595; 23,085]).

Tabelle 4-1124: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	25,287	7,865-81,298	<0,0001
Region Europa vs. Nordamerika	2,021	1,209-3,378	0,0073

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1124 gibt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf die Symptomfreiheit bei allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* wieder. Hierbei konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Gruppen nachgewiesen werden (p = 0,0073).

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1125: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Nachbeobachtung		259	105			
	Ja	127 (49,03)	2 (1,9)	0,4713 (0,3628-0,5798)	49,5492 (11,9726-205,0615)	25,7432 (6,4878-102,1475)
	Nein	132 (50,97)	103 (98,1)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1125 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 gezeigt, welcher symptomfrei in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* war. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 49,03 % der Patienten mit Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe keine Symptome in allen getesteten Dosen. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 1,9 % der Patienten mit Nachbeobachtung. Das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde bei den Patienten aus der AR101-Gruppe mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, welche Symptomfreiheit in allen Dosen in der Exit-*DBPCFC* zeigten, statistisch signifikant um das 25,74-fache erhöht (95 %- KI = [6,4878; 102,1475]).

Tabelle 4-1126: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne		113	19			
	Ja	13 (11,50)	1 (5,26)	0,0624 (-0,0872-0,2121)	2,34 (0,288-19,0124)	2,1858 (0,3033-15,7531)
	Nein	100	18			

Nachbeobachtung		(88,50)	(94,74)			
	p*	0,4137		0,0197		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1126 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, bei welchem Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* beobachtet wurde. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 11,50 % der Patienten aus der AR101-Gruppe ohne Nachbeobachtung keine Symptome in allen getesteten Dosen. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 5,26 %, 94,74 % der Patienten ohne Nachbeobachtung zeigten bis zu einer Dosis von 1000 mg Erdnussprotein Symptome. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der AR101-Gruppe, welche eine Symptomfreiheit in allen Dosen in der Exit-*DBPCFC* zeigten, statistisch signifikant um das 2,19-fache erhöht (95 %- KI = 0,3033; 15,7531]).

Tabelle 4-1127: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	33,157	10,275-106,995	<0,0001
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,148	0,081-0,272	<0,0001

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1127 gibt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf die Symptomfreiheit bei allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* wieder. Hierbei konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Gruppen nachgewiesen werden (p <0,0001).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1128: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma		198	65			
	Ja	64 (32,32)	2 (3,08)	0,2925 (0,171-0,4139)	15,0448 (3,5685-63,4288)	10,5051 (2,6449-41,724)
	Nein	134 (67,68)	63 (96,92)			

	p*	<0,0001	<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1128 ist der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma dargestellt, welcher symptomfrei in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* war. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 32,32 % der Patienten aus der AR101-Gruppe mit Asthma keine Symptome in allen getesteten Dosen. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 3,08 %, d.h. 96,92 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten bis zu einer Dosis von 1000 mg Symptome auf. Das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde bei den Patienten aus der AR101-Gruppe mit Asthma, welche Symptomfreiheit in allen Dosen in der Exit-*DBPCFC* zeigten, statistisch signifikant um das 10,51-fache erhöht (95 %- KI = [2,6449; 41,724]).

Tabelle 4-1129: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma		174	59			
	Ja	76 (43,68)	1 (1,69)	0,4198 (0,2809-0,5587)	44,9796 (6,0912-332,1436)	25,7701 (3,6642-181,2377)
	Nein	98 (56,32)	58 (98,31)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1129 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma, bei welchem Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* festgestellt wurde. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 43,68 % der Patienten aus der AR101-Gruppe ohne Asthma keine Symptome in allen getesteten Dosen. In der Placebo-Gruppe waren es 1,69 % der Patienten, 98,31 % der Patienten ohne Asthma aus dieser Gruppe zeigten Symptome. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit bei den Patienten aus der AR101-Gruppe ohne Asthma, welche eine Symptomfreiheit in allen Dosen in der Exit-*DBPCFC* zeigten, statistisch signifikant um das 25,77-fache erhöht (95 %- KI = 3,6642; 181,2377]).

Tabelle 4-1130: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	24,865	7,748-79,794	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	1,568	1,035-2,375	0,0338
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1130 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf die Symptomfreiheit bei allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. Hierbei konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Gruppen nachgewiesen werden (p = 0,0338).

Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-DBPCFC in der Studie ARC003

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahr)*

Tabelle 4-1131: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren		238	89			
	Ja	172 (72,27)	13 (14,61)	0,5766 (0,4559-0,6973)	15,2354 (7,9287- 29,2756)	4,9476 (2,9756- 8,2266)
	Nein	66 (27,73)	76 (85,39)			
	p*	<0,0001		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-1131 ist der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren mit Symptomfreiheit in der Exit-*DBPCFC* bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Studie ARC003 aufgeführt. 72,27 % der Patienten aus der AR101-Gruppe in der ITT Population zeigten bis einschließlich 100 mg keine Symptome. Bei der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 14,61 %. Das im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen relative Risiko wurde bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* symptomfrei waren, statistisch signifikant um das 4,9476-fache erhöht (95 %- KI = [2,9756; 8,2266]).

Tabelle 4-1132: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren		134	35			
	Ja	86 (64,18)	2 (5,71)	0,5846 (0,3988-0,7705)	29,5625 (6,795-128,6152)	11,2313 (2,9068-43,3959)
	Nein	48 (35,82)	33 (94,29)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1132 zeigt den Anteil der Patienten in der Studie ARC003, welcher bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* symptomfrei blieb. 64,18 % der Patienten aus der AR101-Gruppe in der ITT Population zeigten bis einschließlich 100 mg keine Symptome und in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 5,71 %. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche eine Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um das 11,2313-fache vergrößert (95 %- KI = [2,9068; 43,3959]).

Tabelle 4-1133: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	17,4	9,652-31,368	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,646	0,421-0,991	0,0455

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1133 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten zwischen 4-11 und 12-17 in Bezug auf die Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC*. Der Behandlungseffekt zwischen diesen Gruppen ist statistisch signifikant (p = 0,0455).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1134: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten		164	48			
	Ja	116 (70,73)	1 (2,08)	0,6865 (0,5265-0,8464)	113,5833 (15,2331-846,9154)	33,9512 (4,8695-236,7163)
	Nein	48 (29,27)	47 (97,92)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Der Anteil der Patienten in der Studie ARC003, welcher bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* symptomfrei blieb, ist in der Tabelle 4-1134 aufgeführt. Bis einschließlich 100 mg zeigten 70,73 % der Patienten aus der AR101-Gruppe in der ITT Population keine Symptome. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 2,08 %. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* eine Symptomfreiheit aufwiesen, statistisch signifikant um das 33,9512-fache erhöht (95 %- KI = [4,8695; 236,7163]).

Tabelle 4-1135: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten		208	76			
	Ja	142 (68,27)	14 (18,42)	0,4985 (0,3678-0,6292)	9,5281 (4,9776-18,239)	3,706 (2,2884-6,0019)
	Nein	66 (31,73)	62 (81,58)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1135 ist der Anteil der Patienten in der Studie ARC003 aufgeführt, welcher bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* symptomfrei blieb. 68,27 % der Patienten aus der AR101-Gruppe in der ITT Population zeigten bis einschließlich 100 mg keine Symptome. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 18,42 %. Statistisch signifikant um das 3,706-fache (95 %- KI = [2,2884; 6,0019]) erhöht wurde das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche eine Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen.

Tabelle 4-1136: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	16,574	9,241-29,726	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,893	0,592-1,349	0,5921
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1136 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC*. Es liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Gruppen vor (p = 0,5921).

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-1137: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Nordamerika		302	100			
	Ja	207 (68,54)	11 (11,00)	0,5754 (0,4628-0,6881)	17,6297 (9,0046-34,5163)	6,2312 (3,5497-10,9384)
	Nein	95 (31,46)	89 (89,00)			
	p*	<0,0001		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Der Tabelle 4-1137 kann der Anteil der Patienten in der Studie ARC003 entnommen werden, welcher bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* symptomfrei verblieb. 68,54 % der Patienten aus der AR101-Gruppe in der ITT Population zeigten bis einschließlich 100 mg keine Symptome und Anteil der Placebo-Gruppe lag bei 11,00 %. Das

relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche eine Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um das 6,2312-fache erhöht (95 %- KI = [3,5497; 10,9384]).

Tabelle 4-1138: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten aus Europa		70	24			
	Ja	51 (72,86)	4 (16,67)	0,5619 (0,3335-0,7903)	13,4211 (4,0593-44,3728)	4,3714 (1,7667-10,8162)
	Nein	19 (27,14)	20 (83,33)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1138 stellt den Anteil der Patienten in der Studie ARC003 dar, welcher bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* keine Symptome zeigte. Bei 72,86 % der Patienten aus der AR101-Gruppe in der ITT Population bis einschließlich 100 mg wurden keine Symptome gefunden. In der Placebo-Gruppe waren dies 16,67 %. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* symptomlos waren, statistisch signifikant um das 4,3714-fache erhöht (95 %- KI = [1,7667; 10,8162]).

Tabelle 4-1139: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	16,567	9,238-29,711	<0,0001
Region Europa vs. Nordamerika	1,292	0,758-2,2	0,3459

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1139 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten zwischen aus Nordamerika und Europa in Bezug auf die Symptomfreiheit bis einschließlich

100 mg in der Exit-*DBPCFC*. Der Behandlungseffekt zwischen diesen Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,3459).

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1140: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Nachbeobachtung		259	105			
	Ja	233 (89,96)	13 (12,38)	0,7758 (0,6697-0,8819)	63,4201 (31,2376-128,7585)	7,2661 (4,3613-12,1057)
	Nein	26 (10,04)	92 (87,62)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1140 ist der Anteil der Patienten in der Studie ARC003 aufgeführt, welcher bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* symptomfrei blieb. 89,96 % der Patienten aus der AR101-Gruppe in der ITT Population zeigten bis einschließlich 100 mg keine Symptome. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 12,38 %. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche eine Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um das 7,2661-fache erhöht (95 %- KI = [4,3613; 12,1057]).

Tabelle 4-1141: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Nachbeobachtung		113	19			
	Ja	25 (22,12)	2 (10,53)	0,116 (-0,0801-0,312)	2,4148 (0,5224-11,1632)	2,1018 (0,5417-8,1546)
	Nein	88 (77,88)	17 (89,47)			
	p*	0,3609		0,0104		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)

***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1141 zeigt den Anteil der Patienten in der Studie ARC003, welcher bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* symptomfrei blieb. 22,12 % der Patienten aus der AR101-Gruppe in der ITT Population zeigten bis einschließlich 100 mg keine Symptome und in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 10,53 %. Bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche eine Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, wurde das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen statistisch signifikant um das 2,1018-fache erhöht (95 %- KI = [0,5417; 8,1546]).

Tabelle 4-1142: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	50,19	25,682-98,089	<0,0001
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,038	0,021-0,067	<0,0001

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1142 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten zwischen aus Nordamerika und Europa in Bezug auf die Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC*. Der Behandlungseffekt zwischen diesen Gruppen ist statistisch signifikant (p <0,0001).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1143: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma		198	65			
	Ja	124 (62,63)	10 (15,38)	0,4724 (0,3324-0,6125)	9,2162 (4,4293-19,1765)	4,0707 (2,2787-7,2718)
	Nein	74 (37,37)	55 (84,62)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1143 sind die Patienten aus der Studie ARC003 aufgeführt, welcher bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* symptomfrei blieb. 62,63 % der

Patienten aus der AR101-Gruppe in der ITT Population wiesen bis einschließlich 100 mg keine Symptome auf, wohingegen in der Placebo-Gruppe dieser Anteil bei 15,38 % lag. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche eine Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um das 4,0707-fache vergrößert (95 %-KI = [2,2787; 7,2718]).

Tabelle 4-1144: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma		174	59			
	Ja	134 (77,01)	5 (8,47)	0,6854 (0,5405-0,8302)	36,18 (13,5529-96,5837)	9,0874 (3,9134-21,1019)
	Nein	40 (22,99)	54 (91,53)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1144 ist der Anteil der Patienten in der Studie ARC003 gezeigt, welcher bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* symptomfrei blieb. 77,01 % der Patienten aus der AR101-Gruppe in der ITT Population zeigten bis einschließlich 100 mg keine Symptome. Der Anteil in der Placebo-Gruppe lag bei 8,47 %. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* ohne Symptome blieben, statistisch signifikant um das 9,0874-fache erhöht (95 %- KI = [3,9134; 21,1019]).

Tabelle 4-1145: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	17,096	9,491-30,793	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	1,637	1,08-2,481	0,0201

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1145 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten zwischen aus Nordamerika und Europa in Bezug auf die Symptomfreiheit bis einschließlich

100 mg in der Exit-*DBPCFC*. Der Behandlungseffekt zwischen diesen Gruppen ist statistisch signifikant (p = 0,0201).

Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition in der Studie ARC004

Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC in der Studie ARC004

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1146: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen bis einschließlich 2000 mg bei den Altersgruppen 4 - 11 und 12 - 17 in der Studie ARC004

		Patienten zwischen 4 - 11		Patienten zwischen 12 - 17	
		Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)	Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen		63	22	49	9
	Ja	35 (55,6)	12 (54,5)	16 (32,7)	6 (66,7)
	Nein	28 (44,4)	10 (45,5)	33 (67,3)	3 (33,3)
Quelle: (144)					

In der Tabelle 4-1146 ist der Anteil der Patienten in der Studie ARC004 aufgeführt, welcher in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* zu Studienende symptomfrei blieb. Im Vergleich zur Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC003 (bis maximal 1000 mg als finale Einzeldosis) wurde zu Studienende von ARC004 eine weitere zusätzliche Dosis von 2000 mg getestet, sodass die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar sind. Bei 55,6 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Kohorte 1 wurden in allen Dosen bis einschließlich der finalen Dosis von 2000 mg Erdnussprotein keine Symptome festgestellt. In der Kohorte 3A waren es 54,5 %. Für die Patienten zwischen 12 - 17 Jahren wurden in der Kohorte 1 bei 32,7 % keine Symptome festgestellt und in der Kohorte 3A bei 66,7 %.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1147: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen bis einschließlich 2000 mg bei den weiblichen und männlichen Patienten in der Studie ARC004

		Weibliche Patienten		Männliche Patienten	
		Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)	Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen		52	14	60	17
	Ja	24 (46,2)	9 (64,3)	27 (45)	9 (52,9)
	Nein	28 (53,8)	5 (35,7)	33 (55)	8 (47,1)
Quelle: (144)					

Die Tabelle 4-1147 zeigt den Anteil der weiblichen und männlichen Patienten in der Studie ARC004, welcher in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* zu Studienende symptomfrei blieb. Im Vergleich zur Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC003 (bis maximal 1000 mg als finale Einzeldosis) wurde zu Studienende von ARC004 eine weitere zusätzliche Dosis von 2000 mg getestet, sodass die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar sind. Bei 46,2 % der weiblichen Patienten aus der Kohorte 1 wurden in allen Dosen bis einschließlich der finalen Dosis von 2000 mg Erdnussprotein keine Symptome festgestellt. In der Kohorte 3A waren es 64,3 %. Für die männlichen Patienten wurden in der Kohorte 1 bei 45 % und in der Kohorte 3A bei 52,9 % keine Symptome festgestellt.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1148: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen bis einschließlich 2000 mg bei den Patienten mit und ohne Asthma in der Studie ARC004

		Patienten mit Asthma		Patienten ohne Asthma	
		Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)	Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen		63	22	49	9
	Ja	16 (32,7)	7 (50)	35 (55,6)	11 (64,7)
	Nein	33 (67,3)	7 (50)	28 (44,4)	6 (35,3)
Quelle: (144)					

In der Tabelle 4-1148 ist der Anteil der Patienten mit und ohne Asthma in der Studie ARC004 aufgeführt, welcher in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* zu Studienende symptomfrei blieb. Im Vergleich zur Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC003 (bis maximal 1000 mg als finale Einzeldosis) wurde zu Studienende von ARC004 eine weitere zusätzliche Dosis von 2000 mg getestet, sodass die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar sind. Bei 32,7 %

der Patienten mit Asthma aus der Kohorte 1 wurden in allen Dosen bis einschließlich der finalen Dosis von 2000 mg Erdnussprotein keine Symptome festgestellt. In der Kohorte 3A wurden bei 50 % dieser Patienten keine Symptome festgestellt. Bei den Patienten ohne Asthma wurden in der Kohorte 1 bei 55,6 % keine Symptome festgestellt. In der Kohorte 3A war dies bei 50 % der Patienten ohne Asthma der Fall.

Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition in der Studie ARC010

Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC in der Studie ARC010

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1149: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren		97	30			
	Ja	45 (46,39)	0 (0)	0.4639 (0,2681-0,6598)	-	28,786 (1,826-453,778)
	Nein	52 (53,61)	30 (100)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1149 ist der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 aufgeführt, welcher symptomfrei in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* war. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 46,39 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe keine Symptome bis zu einer Dosis von 1000 mg, in der Placebo-Gruppe waren dies bei keinem Patienten zwischen 4 - 11 Jahren zu beobachten. Das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche eine Symptomfreiheit in allen Dosen in der Exit-*DBPCFC* zeigten, statistisch signifikant um das 28,786-fache erhöht (95 %- KI = [1,826; 453,778]).

Tabelle 4-1150: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren		35	13			
	Ja	7 (20)	0 (0)	0,2000 (-0,0247-0,4247)		5,833 (0,356-95,477)
	Nein	28 (80)	13 (100)			
	p*	0,1661		0,0057		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1150 ist der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 aufgeführt, welcher symptomfrei in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* blieb. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 20 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe keine Symptome in allen getesteten Dosen. In der Placebo-Gruppe war keiner der Patienten symptomfrei, alle Patienten zwischen 12 - 17 Jahren zeigten Symptome bei allen getesteten Dosen. Das relative Risikowurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe, welche Symptomfreiheit in allen Dosen in der Exit-*DBPCFC* waren, statistisch signifikant um das 5,83-fache erhöht % (95 %- KI = [0,356; 95,477]).

Tabelle 4-1151: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9449
Alter 12-17 vs. 4-11	0,289	0,115-0,724	0,0081

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1151 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Altersgruppen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die Symptomfreiheit bei allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. Hierbei konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,0081).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1152: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten		64	16			
	Ja	24 (37,5)	0 (0)	0.3750 (0,1240-0,6260)		12,815 (0,82-200,201)
	Nein	40 (62,5)	16 (100)			
	p*	0,0019		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1152 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten in der Studie ARC010, welche symptomfrei in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* war. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 37,5 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome in allen getesteten Dosen. In der Placebo-Gruppe blieb keine der weiblichen Patienten symptomfrei. Das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche eine Symptomfreiheit in allen Dosen in der Exit-*DBPCFC* zeigten, statistisch signifikant um das 12,815-fache erhöht (95 %- KI = [0,82-200,201]).

Tabelle 4-1153: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten		68	27			
	Ja	28 (41,18)	0 (0)	0,4118 (0,2085-0,6150)		23,13 (1,462-365,978)
	Nein	40 (58,82)	27 (100)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1153 ist der Anteil der männlichen Patienten in der Studie ARC010 aufgeführt, welcher symptomfrei in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* blieb. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 41,18 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine Symptome in allen getesteten Dosen. In der Placebo-Gruppe war dies bei keinem der männlichen Patienten nachzuweisen, d. h. alle zeigten Symptome in der Exit-*DBPCFC*. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche eine Symptomfreiheit in allen Dosen in der Exit-*DBPCFC* zeigten, statistisch signifikant um das 23,13-fache erhöht (95 %- KI = [1,462-365,978]).

Tabelle 4-1154: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9463
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,857	0,426-1,725	0,6658
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-1154 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die Symptomfreiheit bei allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,6658).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1155: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma		56	14			
	Ja	25 (44,64)	0 (0)	0,4464 (0,1658-0,7270)		13,421 (0,866-207,949)
	Nein	31 (55,36)	14 (100)			
	p*	0,0018		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-1155 ist der Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 mit Asthma dargestellt, welcher symptomfrei in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* war. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 44,64 % der Patienten aus der AR101-Gruppe mit Asthma keine Symptome in allen getesteten Dosen. In der Placebo-Gruppe war dies bei keinem Patient en

mit Asthma zu beobachten, d.h. alle aus dieser Gruppe zeigten bis zu einer Dosis von 1000 mg Symptome auf. Das relative Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde bei den Patienten aus der AR101-Gruppe mit Asthma, welche Symptomfreiheit in allen Dosen in der Exit-*DBPCFC* zeigten, statistisch signifikant um das 13,421-fache erhöht (95 %- KI = [0,866; 207,949]).

Tabelle 4-1156: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma		76	29			
	Ja	27 (35,53)	0 (0)	0,3553 (0,1683-0,5422)		21,429 (1,35-340,262)
	Nein	49 (64,47)	29 (100)			
	p*	0,0002		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1156 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 ohne Asthma, bei welchem Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* festgestellt wurde. In der Exit-*DBPCFC* zeigten 35,53 % der Patienten aus der AR101-Gruppe ohne Asthma keine Symptome in allen getesteten Dosen. In der Placebo-Gruppe waren es keiner der Patienten, alle ohne Asthma aus dieser Gruppe zeigten Symptome. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit bei den Patienten aus der AR101-Gruppe ohne Asthma, welche eine Symptomfreiheit in allen Dosen in der Exit-*DBPCFC* zeigten, statistisch signifikant um das 21,429-fache erhöht (95 %-KI = 1,35; 340,262]).

Tabelle 4-1157: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9463
Asthma Nein vs. Ja	0,683	0,337-1,384	0,2903
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall			

Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1157 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf die Symptomfreiheit bei allen getesteten Dosen in der Exit-*DBPCFC*. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Gruppen nachgewiesen werden (p = 0,2903).

Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-DBPCFC in der Studie ARC010

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1158: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren		97	30			
	Ja	68 (70,1)	4 (13,33)	0,5677 (0,3648-0,7706)	15,2414 (4,8799-47,6034)	5,2577 (2,0921-13,2133)
	Nein	29 (29,9)	26 (86,67)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1158 ist der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 aufgeführt, welcher bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* symptomfrei blieb. 70,10 % der Patienten aus der AR101-Gruppe in der ITT Population zeigten bis einschließlich 100 mg keine Symptome. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 13,33 %. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche eine Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, statistisch signifikant um das 5,2577-fache erhöht (95 %- KI = [2,0921; 13,2133]).

Tabelle 4-1159: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in		35	13			
	Ja	21	2	0,4462 (0,1281-	8,25	3.9

der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren		(60)	(15,38)	0,7642)	(1,5821-43,0197)	(1,0594-14,3565)
	Nein	14 (40)	11 (84,62)			
	p*	0.0060		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-1159 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010, welcher bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* symptomfrei blieb. 60 % der Patienten aus der AR101-Gruppe in der ITT Population zeigten bis einschließlich 100 mg keine Symptome und in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 15,38 %. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde bei den Patienten in der AR101-Gruppe statistisch signifikant um das 3,9-fache erhöht (95 %- KI = [1,0594; 14,3565]). Die Patienten dieser Gruppe wiesen eine Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* auf.

Tabelle 4-1160: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	12,766	4,996-32,622	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,702	0,332-1,483	0,3537
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1160 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC*. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Gruppen nachgewiesen werden (p = 0,3537).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1161: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***

Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten		64	16			
	Ja	40 (62,5)	1 (6,25)	0,5625 (0,2887-0,8363)	25 (3,1029-201,4249)	10 (1,4850-67,3415)
	Nein	24 (37,5)	15 (93,75)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Der Anteil der weiblichen Patienten in der Studie ARC010, welcher bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* symptomfrei blieb, ist in der Tabelle 4-1161 aufgeführt. Bis einschließlich 100 mg zeigten 62,5 % der Patienten aus der AR101-Gruppe in der ITT-Population keine Symptome. Der Anteil in der Placebo-Gruppe lag bei 6,25 %. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde bei den Patienten in der AR101-Gruppe, die eine Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* zeigten, statistisch signifikant um das 1,485-fache erhöht (95 %- KI = [1,485; 67,3415]).

Tabelle 4-1162: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten		68	27			
	Ja	49 (72,06)	5 (18,52)	0,5354 (0,3146-0,7562)	11,3474 (3,7542-34,2984)	3,8912 (1,7398-8,7028)
	Nein	19 (27,94)	22 (81,48)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Der Tabelle 4-1162 kann der Anteil der Patienten in der Studie ARC010 entnommen werden, welcher bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* symptomfrei verblieb. 72,06 % der Patienten aus der AR101-Gruppe in der ITT Population wiesen bis einschließlich 100 mg keine Symptome auf. In der Placebo-Gruppe waren dies 18,52 %. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* eine Symptomfreiheit aufwiesen, statistisch signifikant um das 3,8912-fache erhöht (95 %- KI = [1,7398; 8,7028]).

Tabelle 4-1163: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	14,023	5,397-36,435	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,591	0,298-1,174	0,1331

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1163 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC*. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Gruppen nachgewiesen werden (p = 0,1331).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1164: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma		56	14			
	Ja	38 (67,86)	2 (14,29)	0,5357 (0,2459-0,8255)	12,6667 (2,5611-62,6474)	4,75 (1,3001-17,3543)
	Nein	18 (32,14)	12 (85,71)			
	p*	0,0003		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der oberen Tabelle 4-1164 ist der Anteil der Patienten der Studie ARC010 aufgeführt, welcher in der Exit-*DBPCFC* bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein symptomfrei blieb. 67,89 % der Patienten aus der AR101-Gruppe in der ITT Population zeigten bis einschließlich 100 mg keine Symptome, während in der Placebo-Gruppe dieser Anteil bei 14,29 % lag. Bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche eine Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* aufwiesen, wurde das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen statistisch signifikant um das 4,75-fache erhöht (95 %- KI = [1,3001; 17,3543]).

Tabelle 4-1165: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma		76	29			
	Ja	51 (67,11)	4 (13,79)	0,5331 (0,3195-0,7468)	12,7500 (4,0014-40,6261)	4,8651 (1,9323-12,2497)
	Nein	25 (32,89)	25 (86,21)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1165 stellt den Anteil der Patienten in der Studie ARC010 dar, welcher Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* zeigt. 67,11 % der Patienten aus der AR101-Gruppe in der ITT Population zeigten bis einschließlich 100 mg keine Symptome. In der Placebo-Gruppe waren es 13,79 %. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* symptomfrei waren, statistisch signifikant um das 4,8651-fache erhöht (95 %- KI = [1,9323; 12,2497]).

Tabelle 4-1166: Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC* zwischen den Studiengruppen, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	12,721	4.978-32,511	<0.0001
Asthma Nein vs. Ja	0,965	0,487-1,913	0.9197

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1166 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf die Symptomfreiheit bis einschließlich 100 mg in der Exit-*DBPCFC*. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Gruppen nachgewiesen werden (p = 0,9197).

4.3.1.3.2.4 Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC* – RCT

Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC* in der Studie ARC003

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1167: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren / Erdnusschallenge		238	89			
	Ja	95 (39,92)	48 (53,93)	-0,1402 (-0,2610- -0,0194)	0,5675 (0,3473- 0,9271)	0,7401 (0,5779- 0,9478)
	Nein	143 (60,08)	41 (46,07)			
	p*	0,0230		0,4365		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1167 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003, welcher in der Screening-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen hat, wobei den Patienten hier Erdnuss und kein Placebo verabreicht wurde. In der Screening-*DBPCFC* mussten 39,92 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dem AR101-Arm Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 53,93 %. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe, welche Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* erhielten, statistisch signifikant um 25,99 % gesenkt (95 %- KI = [0,5779; 0,9478]).

In der Placebo-Challenge benötigte ein Patient aus der AR101-Gruppe und kein Patient aus der Placebo-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC*. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-1168: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren / Erdnusschallenge		134	35			
	Ja	58 (43,28)	23 (65,71)	-0.2243 (-0,4102- -0,0384)	0,3982 (0,1830- 0,8661)	0,6587 (0,4841- 0,8962)
	Nein	76 (56,72)	12 (34,29)			
	p*	0,0180				

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1168 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 aufgezeigt, welcher in der Screening-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen hat, wobei den Patienten Erdnuss und kein Placebo verabreicht wurde. In der Screening-*DBPCFC* mussten 43,28 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe waren es 65,71 % der Patienten. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe, welche Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* erhielten, statistisch signifikant bei 34,13 % (95 %- KI = [0,4841; 0,8962]).

In der Placebo-Challenge benötigte kein Patient weder aus der AR101-Gruppe noch aus der Placebo-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC*.

Tabelle 4-1169: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,512	0,339-0,774	0,0015
Alter 12-17 vs. 4-11	1,242	0,852-1,812	0,26
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1169 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,26). In der Placebo Challenge konnte ebenfalls kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Altersgruppen festgestellt werden (p = 0,9649).

Tabelle 4-1170: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren / Erdnusschallenge		238	89			
	Ja	17 (7,14)	43 (48,31)	-0,4117 (-0,506- -0,3175)	0,0823 (0,0432- 0,1569)	0,1478 (0,0891- 0,2452)
	Nein	221 (92,86)	46 (51,69)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1170 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 aufgezeigt, welcher in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen hat, wobei den Patienten Erdnuss und kein Placebo verabreicht wurde. In der Exit-*DBPCFC* mussten 7,14 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 48,31 %. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe, welche Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* erhielten, statistisch signifikant um 85,22 % gesenkt (95 %- KI = [0,0891; 0,2452]).

In der Placebo-Challenge benötigte ein Patient aus der AR101-Gruppe und kein Patient aus der Placebo-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren in der Exit-*DBPCFC*. Adrenalin als Notfallmedikation Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-1171: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren / Erdnusschallenge		134	35			
	Ja	11 (8,21)	19 (54,29)	-0.4608 (-0,6029- -0,3186)	0,0753 (0,0304- 0,1865)	0,1512 (0,0795- 0,2875)
	Nein	123 (91,79)	16 (45,71)			
	p*	<0,0001		0,9999		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1171 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003, die in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen haben, wobei ihnen hierbei Erdnuss und kein Placebo verabreicht wurde. 8,21 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe mussten in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 54,29 % der Patienten. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion im Vergleich bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe, welche Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* erhielten, statistisch signifikant bei 84,88 % (95 %- KI = [0,0795; 0,2875]). In der Placebo-Challenge benötigte kein Patient aus der AR101-Gruppe sowie kein Patient aus der Placebo-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-1172: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,08	0,047-0,135	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	1,216	0,698-2,118	0,4907

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1172 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,2967). In der Placebo Challenge zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen (p = 0,4907).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1173: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den weiblichen Patienten (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten / Erdnusschallenge		164	48			
	Ja	69 (42,07)	25 (52,08)	-0,1001 (-0,2599-0,0597)	0,6682 (0,3504-1,2744)	0,8078 (0,5834-1,1185)
	Nein	95 (57,93)	23 (47,92)			
	p*	0,2195		0,2697		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1173 wird der Anteil der weiblichen Patienten aus der Studie ARC003 aufgezeigt, welcher in der Screening-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen hat. In der Screening-*DBPCFC* mussten 42,07 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 52,08 %. Diese Unterschiede waren nicht signifikant. In der Placebo-Challenge benötigte keine weibliche Patientin aus der AR101-Gruppe und keine weibliche Patientin aus der Placebo-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC*. Dieses Ergebnis war ebenfalls statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-1174: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den männlichen Patienten (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten / Erdnusschallenge		208	76			
	Ja	84 (40,38)	46 (60,53)	-0,2014 (-0,3323- -0,0705)	0,4418 (0,2583- 0,7558)	0,6672 (0,5220- 0,8528)
	Nein	124 (59,62)	30 (39,47)			
	p*	0,0026		0,7809		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1174 wird den Anteil der männlichen Patienten aus der Studie ARC003 dargestellt, welcher in der Screening-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen hat, wobei den Patienten Erdnuss und kein Placebo verabreicht wurde. In der Screening-*DBPCFC* mussten 40,38 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe waren es 60,53 % der Patienten. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* erhielten, statistisch signifikant bei 33,28 % (95 %- KI = [0,5220; 0,8528]). In der Placebo-Challenge benötigte ein männlicher Patient aus der AR101-Gruppe und kein männlicher Patient aus der Placebo-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC*.

Tabelle 4-1175: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,522	0,346-0,789	0,0020
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,969	0,675-1,391	0,8630

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1175 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgezeigt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8630). In der Placebo Challenge konnte ebenfalls kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen den weiblichen und männlichen Patienten festgestellt werden (p = 0,9601).

Tabelle 4-1176: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den weiblichen Patienten (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten / Erdnusschallenge		164	48			
	Ja	15 (9,15)	25 (52,08)	-0,4294 (-0,5552- -0,3035)	0,0926 (0,0426- 0,2013)	0,1756 (0,101- 0,3054)
	Nein	149 (90,85)	23 (47,92)			
	p*	<0,0001				

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1176 stellt den Anteil der weiblichen Patienten aus der Studie ARC003 dar, welcher in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen hat. In der Exit-*DBPCFC* mussten 9,15 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 52,08 %. Die relative Risikoreduktion lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* erhielten, statistisch signifikant bei 82,44 % (95 %- KI = [0,101; 0,3054]).

In der Placebo-Challenge benötigte keine weibliche Patientin aus sowohl der AR101-Gruppe als auch aus der Placebo-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-1177: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den männlichen Patienten (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten / Erdnusschallenge		208	76			
	Ja	13 (6,25)	37 (48,68)	-0,4243 (-0,5244- -0,3243)	0,0703 (0,0342- 0,1443)	0,1284 (0,0723- 0,2281)
	Nein	195 (93,75)	39 (51,32)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1177 wird der Anteil der männlichen Patienten aus der Studie ARC003 gezeigt, die in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen haben, wobei hierbei Erdnuss und kein Placebo verabreicht wurde. 6,25 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe mussten in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe waren es genau 48,68 % der Patienten. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen sank das relative Risiko im Vergleich bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* erhielten, statistisch signifikant um 87,16 % (95 %- KI = [0,0723; 0,2281]).

In der Placebo-Challenge benötigte ein männlicher Patient aus der AR101-Gruppe und kein männlicher Patient aus der Placebo-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC*. Dies war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-1178: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach den weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,08	0,047-0,135	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,304	0,769-2,211	0,3247
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1178 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erdnuss Challenge in der Exit-*DBPCFC* auf. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,3247).

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-1179: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten aus Nordamerika (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* bei Patienten aus Nordamerika / Erdnusschallenge		302	100			
	Ja	140 (46,36)	65 (65)	-0,1864 (-0,2995- -0,0734)	0,4653 (0,2911- 0,7438)	0,7132 (0,5909- 0,8608)
	Nein	162 (53,64)	35 (35)			
	p*	0,0012		0,7410		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen						

Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1179 zeigt den Anteil der Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003, welcher in der Screening-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen hat, wobei den Patienten Erdnuss und kein Placebo verabreicht wurde. In der Screening-*DBPCFC* mussten 46,36 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 65 %. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde bei den Patienten aus Nordamerika in der AR101-Gruppe, welche Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* erhielten, statistisch signifikant um 28,68 % gesenkt (95 %- KI = [0,5909; 0,8608]). In der Placebo-Challenge benötigte ein Patient aus der AR101-Gruppe und kein Patient aus der Placebo-Gruppe aus Nordamerika Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC*. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-1180: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten aus Europa (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* bei Patienten aus Europa / Erdnusschallenge		70	24			
	Ja	13 (18,57)	6 (25,00)	-0,0643 (-0,2505-0,1219)	0,6842 (0,2271-2,0616)	0,7429 (0,3178-1,7363)
	Nein	57 (81,43)	18 (75,00)			
	p*	0,4986				

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1180 wird der Anteil der Patienten aus Europa aus der Studie ARC003 dargestellt, welcher in der Screening-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen hat. Den Patienten wurden hierbei Erdnuss und kein Placebo verabreicht. In der Screening-*DBPCFC* mussten 18,57 % der Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe waren es 25,00 % der Patienten. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus Europa in der AR101-Gruppe, welche Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* erhielten, statistisch signifikant bei 25,71 % (95 %- KI = [0,3178; 1,7363]). In der Placebo-Challenge benötigte kein Patient aus der AR101-Gruppe sowie kein Patient aus der Placebo-Gruppe aus Europa Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC*.

Tabelle 4-1181: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,494	0,322-0,758	0,0013
Region Europa vs. Nordamerika	0,235	0,136-0,406	<0,0001
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1181 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge dar. Hierbei konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa nachgewiesen werden (p <0,0001). In der Placebo Challenge konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,9620).

Tabelle 4-1182: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten aus Nordamerika (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* bei Patienten aus Nordamerika / Erdnusschallenge		302	100			
	Ja	28 (9,27)	57 (57,00)	-0,4773 (-0,5696- -0,3849)	0,0771 (0,0443- 0,1343)	0,1627 (0,1099- 0,2407)
	Nein	274 (90,73)	43 (43,00)			
	p*	<0,0001		1		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-1182 wird der Anteil der Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003 aufgezeigt, welcher in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen hat, wobei den Patienten Erdnuss und kein Placebo verabreicht wurde. In der Exit-*DBPCFC* mussten 9,27 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe war dieser Anteil bei 57,00 %. Die relative Risikoreduktion im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde bei den Patienten aus Nordamerika in der AR101-Gruppe, welche Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* erhielten, statistisch signifikant bei 83,73 % (95 %- KI = [0,1099; 0,2407]).

In der Placebo-Challenge benötigte ein Patient aus der AR101-Gruppe und kein Patient aus der Placebo-Gruppe in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation, wobei dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant war.

Tabelle 4-1183: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten aus Europa (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* bei Patienten aus Europa / Erdnusschallenge		70	24			
	Ja	0 (0,00)	5 (20,83)	-0,2083 (-0,3124- -0,1043)	-	0,032 (0,002- 0,558)
	Nein	70 (100)	19 (79,17)			
	p*	0,0008		0,7882		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1183 zeigt den Anteil der Patienten aus Europa aus der Studie ARC003, die in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen haben, wobei ihnen Erdnuss und kein Placebo verabreicht wurde. Kein Patient aus Europa aus der AR101-Gruppe musste in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation verabreicht bekommen, in der Placebo-Gruppe bekamen 20,83 % der Patienten Adrenalin als Notfallmedikation. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko im Vergleich bei den Patienten aus Europa in der AR101-Gruppe, welche Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* erhielten, statistisch signifikant um das 96,8-fache erhöht (95 %- KI = [0,002; 0,558]).

In der Placebo-Challenge benötigte kein Patient aus der AR101-Gruppe sowie kein Patient aus der Placebo-Gruppe aus Europa in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation.

Tabelle 4-1184: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,071	0,041-0,123	<0,0001
Region Europa vs. Nordamerika	0,146	0,054-0,394	0,0001

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1184 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgezeigt. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0001).

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1185: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* bei Patienten mit Nachbeobachtung / Erdnusschallenge		259	105			
	Ja	109 (42,08)	63 (60)	-0,1792 (-0,2924- -0,0659)	0,4844 (0,3053- 0,7688)	0,7014 (0,5676- 0,8668)
	Nein	150 (57,92)	42 (40)			
	p*	0,0019		0,6950		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1185 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004, welche in der Screening-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen haben, wobei den Patienten Erdnuss und kein Placebo verabreicht wurde. In der Screening-*DBPCFC* mussten 42,08 % der Patienten mit Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 60 %. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der AR101-Gruppe, welche Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* erhielten, statistisch signifikant um 29,86 % gesenkt (95 %- KI = [0,5676; 0,8668]). In der Placebo-Challenge benötigte ein Patient aus der AR101-Gruppe und kein Patient aus der Placebo-Gruppe mit Nachbeobachtung Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC*. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-1186: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* bei Patienten ohne Nachbeobachtung / Erdnusschallenge		113	19			
	Ja	44 (38,94)	8 (42,11)	-0,0317 (-0,2691-0,2058)	0,8768 (0,3271-2,3505)	0,9248 (0,5201-1,6444)
	Nein	69 (61,06)	11 (57,89)			
	p*	0,7938		0,1686		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1186 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dargestellt, welcher in der Screening-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen hat. Den Patienten wurden hierbei Erdnuss und kein Placebo verabreicht. In der Screening-*DBPCFC* mussten 38,94 % der Patienten ohne Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe waren es 42,11 % der Patienten. Diese Ergebnisse waren nicht statistisch signifikant. In der Placebo-Challenge benötigte kein Patient aus der AR101-Gruppe und kein Patient aus der Placebo-Gruppe ohne Nachbeobachtung Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC*.

Tabelle 4-1187: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,539	0,356-0,817	0,0036
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,791	0,524-1,194	0,2645

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1187 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 nachgewiesen werden (p = 0,2645). In der Placebo Challenge konnte ebenfalls kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Patientengruppen beobachtet werden (p = 0,9545).

Tabelle 4-1188: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101	Placebo	ARR	OR	RR
		n/N (%)	n/N (%)	[95 % KI]	[95 % KI]***	[95 % KI]***
				p-Wert**		
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* bei Patienten mit Nachbeobachtung / Erdnusschallenge		259	105			
	Ja	24 (9,27)	56 (53,33)	-0,4407 (-0,5346- -0,3468)	0,0894 (0,0506- 0,1578)	0,1737 (0,1140- 0,2647)
	Nein	235 (90,73)	49 (46,67)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1188 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgezeigt, welcher in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen hat, wobei den Patienten Erdnuss und kein Placebo verabreicht wurde. In der Exit-*DBPCFC* mussten 9,27 % der Patienten mit Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation verabreicht bekommen, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 53,33 %. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der AR101-Gruppe, welche Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* erhielten, statistisch signifikant um 82,63 % gesenkt (95 %- KI = [0,1140; 0,2647]). In der Placebo-Challenge benötigte ein Patient aus dem AR101-Arm und kein Patient aus der Placebo-Gruppe in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation, wobei dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant war.

Tabelle 4-1189: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* bei Patienten ohne Nachbeobachtung / Erdnusschallenge		113	19			
	Ja	4 (3,54)	6 (31,58)	-0.2804 (-0,409- -0,1518)	0,0795 (0,0198- 0,3191)	0,1121 (0,0349- 0,3605)
	Nein	109 (96,46)	13 (68,42))			
	p*	0,0006		0,9217		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1189 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004, die in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen haben, wobei ihnen Erdnuss und kein Placebo verabreicht wurde. 3,54 % der Patienten ohne Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe mussten in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe bekamen 31,58 % der Patienten Adrenalin als Notfallmedikation. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen sank das relative Risiko im Vergleich bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der AR101-Gruppe, welche Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* erhielten, statistisch signifikant um 88,71 % (95 %- KI = [0,0349; 0,3605]).

In der Placebo-Challenge benötigte kein Patient aus der AR101-Gruppe sowie kein Patient aus der Placebo-Gruppe ohne Nachbeobachtung in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation.

Tabelle 4-1190: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,088	0,052-0,149	<0,0001
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,382	0,181-0,805	0,0114

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1184 sind die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss

Challenge aufgezeigt. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0114).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1191: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* bei Patienten mit Asthma / Erdnusschallenge		198	65			
	Ja	42 (39,39)	120 (64,62)	-0,2522 (-0,3918- -0,1127)	0,3560 (0,1987- 0,6376)	0,6097 (0,4751- 0,7824)
	Nein	23 (60,61)	143 (35,38)			
	p*	0,0004		0,9258		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1191 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma, welche in der Screening-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen haben, wobei den Patienten Erdnuss und kein Placebo verabreicht wurde. In der Screening-*DBPCFC* mussten 39,39 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 64,62 %. Die relative Risikoreduktion im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe, welche Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* erhielten, statistisch signifikant bei 39,03 % (95 %- KI = [0,4751; 0,7824]). Ein Patient aus der AR101-Gruppe und kein Patient aus der Placebo-Gruppe mit Asthma benötigte in der Placebo-Challenge Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC*. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-1192: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* bei Patienten ohne Asthma / Erdnusschallenge		174	59			
	Ja	75 (43,10)	29 (49,15)	-0,0605 (-0,2073-0,0863)	0,7837 (0,4335-1,4167)	0,8769 (0,6428-1,1964)
	Nein	99 (56,90)	30 (50,85)			
	p*	0,4193		0,1152		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1192 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma dargestellt, welcher in der Screening-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen hat. Den Patienten wurden hierbei Erdnuss und kein Placebo verabreicht. In der Screening-*DBPCFC* bekamen 43,10 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe waren es 49,15 % der Patienten. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. In der Placebo-Challenge benötigte kein Patient aus der AR101-Gruppe und kein Patient aus der Placebo-Gruppe ohne Asthma Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC*.

Tabelle 4-1193: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,521	0,345-0,787	0,0019
Asthma Nein vs. Ja	0,956	0,668-1,368	0,8058

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1193 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Patienten mit und ohne Asthma festgestellt werden (p = 0,8058). In der Placebo Challenge konnte ebenfalls kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen beobachtet werden (p = 0,9581).

Tabelle 4-1194: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* bei Patienten mit Asthma / Erdnusschallenge		198	65			
	Ja	16 (8,08)	35 (53,85)	-0,4577 (-0,5684- -0,3469)	0,0754 (0,0372- 0,1527)	0,1501 (0,0891- 0,2527)
	Nein	182 (91,92)	30 (46,15)			
	p*	<0,0001		1		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1194 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma aufgezeigt, welcher in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen hat, wobei den Patienten Erdnuss und kein Placebo verabreicht wurde. In der Exit-*DBPCFC* mussten 8,08 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation verabreicht bekommen, in der Placebo-Gruppe war der Anteil mit 53,85 % der Patienten höher. Die relative Risikoreduktion im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe, welche Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* erhielten, statistisch signifikant bei 84,99 % gesenkt (95 %- KI = [0,0891; 0,2527]). In der Placebo-Challenge benötigte ein Patient aus der AR101-Gruppe und kein Patient aus der Placebo-Gruppe in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation, wobei dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant war.

Tabelle 4-1195: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* bei Patienten ohne Asthma / Erdnusschallenge		174	59			
	Ja	12 (6,90)	27 (45,76)	-0,3887 (-0,4989- -0,2784)	0,0878 (0,0403- 0,1912)	0,1507 (0,0817- 0,2781)
	Nein	162 (93,10)	32 (54,24)			
	p*	<0,0001		1,000		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)

***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1195 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma, die in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen haben, wobei ihnen Erdnuss und kein Placebo verabreicht wurde. 6,90 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe mussten in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe bekamen 45,76 % der Patienten Adrenalin als Notfallmedikation. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen sank das relative Risiko im Vergleich bei den Patienten ohne Asthma im AR101-Arm, welches Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* erhielten, statistisch signifikant um 84,93 % (95 %- KI = [0,0817; 0,2781]). In der Placebo-Challenge benötigte kein Patient aus der AR101-Gruppe und kein Patient aus der Placebo-Gruppe ohne Asthma in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation.

Tabelle 4-1196: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,081	0,048-0,136	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0,775	0,459-1,309	0,3401
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1196 sind die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in der Studie ARC004 in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* während der Erdnuss Challenge aufgezeigt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Patienten mit und ohne Asthma nachgewiesen werden (p = 0,3401).

Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC* in der Studie ARC004

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1197: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC004)

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren / Erdnusschallenge		63	22
	Ja	10 (15,9)	1 (4,5)
	Nein	53 (84,1)	21 (95,5)
Quelle:(144)			

Die Tabelle 4-1197 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004, welcher in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation erhalten hat, wobei nur die Erdnuss Challenge betrachtet wird. 15,9 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Kohorte 1 (nach 28 Wochen) erhielten in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation, in der Kohorte 3A (nach 56 Wochen) lag dieser Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren bei 4,5 %.

In der Placebo-Challenge wurde kein Patient mit Adrenalin als Notfallmedikation in der *DBPCFC* behandelt.

Tabelle 4-1198: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC004)

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren / Erdnusschallenge		49	9
	Ja	14 (28,6)	0 (0)
	Nein	35 (71,4)	9 (100)
Quelle:(144)			

In der Tabelle 4-1198 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 gezeigt, welcher in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation erhalten hat, wobei die Erdnuss Challenge betrachtet wird. 28,6 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Kohorte 1 sowie keiner der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Kohorte 3A erhielten in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation.

Kein Patient aus der Placebo Challenge erhielt Adrenalin als Notfallmedikation in der *DBPCFC*.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1199: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den weiblichen Patienten (Studie ARC004)

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten / Erdnusschallenge		52	14
	Ja	8 (15,4)	0 (0)
	Nein	44 (84,6)	14 (100)
Quelle:(144)			

Die Tabelle 4-1199 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten aus der Studie ARC004, welcher in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation erhalten hat, wobei hier die Erdnuss Challenge betrachtet wird. 15,4 % der weiblichen Patienten aus der Kohorte 1 (nach

28 Wochen) erhielten in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation, in der Kohorte 3A (nach 56 Wochen) erhielt keine weibliche Patientin Adrenalin als Notfallmedikation.

In der Placebo-Challenge wurde kein Patient mit Adrenalin als Notfallmedikation in der *DBPCFC* behandelt.

Tabelle 4-1200: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den männlichen Patienten (Studie ARC004)

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten / Erdnusschallenge		60	17
	Ja	16 (26,7)	1 (5,9)
	Nein	44 (73,3)	16 (94,1)
Quelle:(144)			

In der Tabelle 4-1200 wird der Anteil der männlichen Patienten aus der Studie ARC004 gezeigt, welcher in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation erhalten hat, wobei die Erdnuss Challenge betrachtet wird. 26,7 % der männlichen Patienten aus der Kohorte 1 sowie 5,9 % der männlichen Patienten in der Kohorte 3A erhielten in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation.

Kein Patient aus der Placebo Challenge erhielt Adrenalin als Notfallmedikation in der *DBPCFC*.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1201: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC004)

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten mit Asthma / Erdnusschallenge		49	14
	Ja	15 (30,6)	0 (0)
	Nein	34 (69,4)	14 (100)
Quelle:(144)			

Die Tabelle 4-1201 zeigt den Anteil der Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004, welcher in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation erhalten hat, wobei nur die Erdnuss Challenge betrachtet wird. 30,6 % der Patienten mit Asthma aus der Kohorte 1 (nach 28 Wochen) erhielten in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation. In der Kohorte 3A (nach 56 Wochen) wurde dies bei keinem Patienten mit Asthma beobachtet.

In der Placebo-Challenge wurde kein Patient mit Adrenalin als Notfallmedikation in der *DBPCFC* behandelt.

Tabelle 4-1202: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC004)

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* bei den Patienten ohne Asthma / Erdnusschallenge		63	17
	Ja	9 (14,3)	1 (5,9)
	Nein	54 (85,7)	16 (94,1)
Quelle:(144)			

In der Tabelle 4-1202 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004 gezeigt, welcher in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation erhalten hat, wobei die Erdnuss Challenge betrachtet wird. 14,3 % der Patienten ohne Asthma aus der Kohorte 1

sowie 5,9 % der Patienten ohne Asthma in der Kohorte 3A erhielten in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation.

Kein Patient aus der Placebo Challenge erhielt Adrenalin als Notfallmedikation in der *DBPCFC*.

Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC* in der Studie ARC010

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1203: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren / Erdnusschallenge		97	30			
	Ja	20 (20,62)	4 (13,33)	0,0729 (-0,0874-0,2331)	1,6883 (0,5282-5,396)	1,5464 (0,5732-4,1716)
	Nein	77 (79,38)	26 (86,67)			
	p*	0,3731		0,0084		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1203 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC010, welcher in der Screening-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen hat, wobei den Patienten hier Erdnuss und kein Placebo verabreicht wurde. In der Screening-*DBPCFC* mussten 20,62 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dem AR101-Arm Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 13,33 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Gruppen vor.

In der Placebo-Challenge benötigte kein Patient aus der AR101-Gruppe und der Placebo-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC*.

Tabelle 4-1204: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren / Erdnusschallenge		35	13			
	Ja	9 (25,71)	6 (46,15)	-0,2044 (-0,4995-0,0907)	0,4038 (0,107-1,5239)	0,5571 (0,247-1,2568)
	Nein	26 (74,29)	7 (53,85)			
	p*	0,2927		0,6363		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1204 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 aufgezeigt, welcher in der Screening-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen hat, wobei den Patienten Erdnuss und kein Placebo verabreicht wurde. In der Screening-*DBPCFC* mussten 25,71 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe waren es 46,15 % der Patienten. Zwischen diesen Gruppen war kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festzustellen.

In der Placebo-Challenge benötigte kein Patient aus der AR101-Gruppe und aus der Placebo-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC*.

Tabelle 4-1205: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,953	0,417-2,179	0,9093
Alter 12-17 vs. 4-11	1,948	0,915-4,145	0,0837

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1205 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,0837).

Tabelle 4-1206: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren / Erdnusschallenge		97	30			
	Ja	3 (3,09)	3 (10)	-0,0691 (-0,1559-0,0178)	0,2872 (0,0548-1,5054)	0,3093 (0,0658-1,4528)
	Nein	94 (96,91)	27 (90)			
	p*	0,1433		0,129		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1206 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC010 aufgezeigt, welcher in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen hat, wobei den Patienten Erdnuss und kein Placebo verabreicht wurde. In der Exit-*DBPCFC* mussten 3,09 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 10 %. Ein statistisch signifikanter unterschiedlicher Behandlungseffekt lag zwischen diesen Gruppen nicht vor.

Keiner der Patienten von der AR101- und der Placebo-Gruppe benötigte in der Placebo-Challenge in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation.

Tabelle 4-1207: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren / Erdnusschallenge		35	13			
	Ja	0 (0)	4 (30,77)	-0,3077 (-0,4836--0,1317)	-	1,4444 (1,0053-2,0753)
	Nein	35 (100)	9 (69,23)			
	p*	0,0037		0,9443		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1207 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC010, die in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen haben, wobei ihnen hierbei Erdnuss und kein Placebo verabreicht wurde. Keine der Patienten zwischen 12 -

17 Jahren aus der AR101-Gruppe mussten in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 30,77 % der Patienten. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen war das relative Risiko im Vergleich bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe, welche Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* erhielten, statistisch signifikant um das 1,4444-fache erhöht (95 %- KI = [1,0053; 2,0753]).

In der Placebo-Challenge benötigte kein Patient aus der AR101-Gruppe sowie kein Patient aus der Placebo-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-1208: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,121	0,03-0,494	0,0032
Alter 12-17 vs. 4-11	1,748	0,446-6,847	0,4225
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1208 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,4225).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1209: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den weiblichen Patienten (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten / Erdnusschallenge		64	16			
	Ja	12 (18,75)	4 (25)	-0,0625 (-0,2816- 0,1566)	0,6923 (0,1898- 2,5251)	0,75 (0,2786- 2,0187)
	Nein	52 (81,25)	12 (75)			
	p*	0,7271		0,2444		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-1209 wird der Anteil der weiblichen Patienten aus der Studie ARC010 aufgezeigt, welcher in der Screening-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen hat. Den Patienten wurden hier Erdnuss und kein Placebo verabreicht. In der Screening-*DBPCFC* mussten 18,75 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 25,00 %. Diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant.

In der Placebo-Challenge benötigte keine weibliche Patientin aus der AR101-Gruppe und keine weibliche Patientin aus der Placebo-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC*.

Tabelle 4-1210: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den männlichen Patienten (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten / Erdnusschallenge		68	27			
	Ja	17 (25)	6 (22,22)	0,0278 (-0,1632-0,2188)	1,1667 (0,404-3,3688)	1,125 (0,497-2,5466)
	Nein	51 (75)	21 (77,78)			
	p*	0,7756		0,0449		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1210 wird den Anteil der männlichen Patienten aus der Studie ARC010 dargestellt, welcher in der Screening-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen hat, wobei den Patienten Erdnuss und kein Placebo verabreicht wurde. In der Screening-*DBPCFC* mussten 25 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe waren es 22,22 % der Patienten. Der Behandlungseffekt war zwischen diesen beiden Gruppen nicht statistisch signifikant.

In der Placebo-Challenge benötigte keiner der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe und aus der Placebo-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC*.

Tabelle 4-1211: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p

ARM AR101 vs. Placebo	0,954	0,419-2,174	0,9114
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,786	0,381-1,622	0,5143
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-1211 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgezeigt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,5143).

Tabelle 4-1212: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den weiblichen Patienten (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* bei den weiblichen Patienten / Erdnusschallenge		64	16			
	Ja	3 (4,69)	2 (12,5)	-0,0781 (-0,2107- 0,0545)	0,3443 (0,0525- 2,2586)	0,375 (0,0683- 2,0594)
	Nein	61 (95,31)	14 (87,5)			
	p*	0,26		0,2399		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-1212 stellt den Anteil der weiblichen Patienten aus der Studie ARC010 dar, welcher in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen hat. Den Patienten wurde Erdnuss und kein Placebo verabreicht. In der Exit-*DBPCFC* mussten 4,69 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 12,5 %. Der Behandlungseffekt war zwischen diesen beiden Gruppen nicht statistisch signifikant.

In der Placebo-Challenge benötigte keine weibliche Patientin aus sowohl der AR101-Gruppe als auch aus der Placebo-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-1213: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den männlichen Patienten (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* bei den männlichen Patienten / Erdnusschallenge		68	27			
	Ja	0 (0)	5 (18,52)	-0,1852 (-0,2847- -0,0856)	-	1,2273 (1,0253- 1,469)
	Nein	68 (100)	22 (81,48)			
	p*	0,0014		0,6957		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1213 wird der Anteil der männlichen Patienten aus der Studie ARC010 gezeigt, die in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen haben, wobei hierbei Erdnuss und kein Placebo verabreicht wurde. Keine der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe mussten in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe waren es 18,52 % der Patienten. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen war das relative Risiko im Vergleich bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* erhielten, statistisch signifikant um das 1,2273-fache erhöht (95 %- KI = [1,0253; 1,469]).

Keiner der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe und der Placebo-Gruppe benötigte in der Placebo-Challenge Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-1214: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach den weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,113	0,027-0,466	0,0026
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,554	0,408-5,923	0,5187

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1214 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erdnuss Challenge in der Exit-*DBPCFC* dar. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,5187).

In der Placebo-Challenge benötigte keiner der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe und der Placebo-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC*.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1215: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* bei Patienten mit Asthma / Erdnusschallenge		56	14			
	Ja	12 (21,43)	6 (42,86)	-0,2143 (-0,4702-0,0417)	0,3636 (0,1056-1,2516)	0,5 (0,2279-1,097)
	Nein	44 (78,57)	8 (57,14)			
	p*	0,1679		0,676		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1215 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 mit Asthma, welche in der Screening-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen haben, wobei den Patienten Erdnuss und kein Placebo verabreicht wurde. In der Screening-*DBPCFC* mussten 21,43 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 42,86 %. Der Behandlungseffekt war zwischen diesen beiden Gruppen nicht statistisch signifikant.

In der Placebo-Challenge benötigte keiner der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe und der Placebo-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC*.

Tabelle 4-1216: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* bei Patienten ohne Asthma / Erdnusschallenge		76	29			
	Ja	17 (22,37)	4 (13,79)	0,0858 (-0,0854-0,2569)	1,8008 (0,5504-5,8922)	1,6217 (0,5956-4,4156)
	Nein	59 (77,63)	25 (86,21)			
	p*	0,326		0,0078		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1216 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 ohne Asthma dargestellt, welcher in der Screening-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen hat. Den Patienten wurden hierbei Erdnuss und kein Placebo verabreicht. In der Screening-*DBPCFC* bekamen 22,37 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe waren es 13,79 % der Patienten. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

In der Placebo-Challenge benötigte kein Patient aus der AR101-Gruppe und kein Patient aus der Placebo-Gruppe ohne Asthma Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC*.

Tabelle 4-1217: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,898	0,394-2,047	0,7981
Asthma Nein vs. Ja	0,716	0,348-1,473	0,3644
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1217 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC010 zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Patienten mit und ohne Asthma festgestellt werden (p = 0,3644).

Tabelle 4-1218: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* bei Patienten mit Asthma / Erdnusschallenge		56	14			
	Ja	0 (0)	5 (35,71)	-0,3571 (-0,508- -0,2063)	-	0,024 (0,001-0,41)
	Nein	56 (100)	9 (64,29)			
	p*	0,0002		0,985		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-1218 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 mit Asthma aufgezeigt, welcher in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen hat, wobei den Patienten Erdnuss und kein Placebo verabreicht wurde. In der Exit-*DBPCFC* musste keiner der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation verabreicht bekommen, in der Placebo-Gruppe war der Anteil mit 35,71 % der Patienten höher. Im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten mit Asthma im AR101-Arm, welche Adrenalin als Notfallmedikation benötigten, statistisch signifikant bei 97,6 % (95 %- KI = [0,001; 0,41]).

In der Placebo-Challenge zur Exit-*DBPCFC* benötigte keiner der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe und der Placebo-Gruppe Adrenalin als Notfallmedikation.

Tabelle 4-1219: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC010)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* bei Patienten ohne Asthma / Erdnusschallenge		76	29			
	Ja	3 (3,95)	2 (6,9)	-0,0295 (-0,1206-0,0616)	0,5548 (0,0879-3,5033)	0,5724 (0,1007-3,2522)
	Nein	73 (96,05)	27 (93,1)			
	p*	0,6147		0,0521		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1219 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 ohne Asthma, die in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen haben, wobei ihnen Erdnuss und kein Placebo verabreicht wurde. 3,95 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe mussten in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation bekommen, in der Placebo-Gruppe bekamen 6,90 % der Patienten Adrenalin als Notfallmedikation. Es war kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den beiden Gruppen festzustellen.

In der Placebo-Challenge benötigte kein Patient aus der AR101-Gruppe und kein Patient aus der Placebo-Gruppe ohne Asthma in der Exit-*DBPCFC* Adrenalin als Notfallmedikation.

Tabelle 4-1220: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* in der Erdnuss Challenge aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p

ARM AR101 vs. Placebo	0,109	0,026-0,454	0,0023
Asthma Nein vs. Ja	0,5	0,13-1,921	0,3129
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-1220 sind die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC010 zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in der Studie ARC004 in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-*DBPCFC* während der Erdnuss Challenge aufgezeigt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Patienten mit und ohne Asthma nachgewiesen werden (p = 0,3129).

4.3.1.3.2.5 Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen -RCT

Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen in der Studie ARC003

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1221: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren		238	89			
	Ja	21 (8,82)	9 (10,11)	-0,0129 (-0,0832- 0,0574)	0,8602 (0,3782- 1,9568)	0,8725 (0,4155- 1,8323)
	Nein	217 (91,18)	80 (89,89)			
	p*	0,7193		0,0018		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-1221 stellt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 dar, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatten. 8,82 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe hatten min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 10,11 %. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1222: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren		134	35			
	Ja	11 (8,21)	4 (11,43)	-0,0322 (-0,138-0,0736)	0,6931 (0,2066-2,3249)	0,7183 (0,2434-2,1198)
	Nein	123 (91,79)	31 (88,57)			
	p*	0,5164		0,0548		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1222 wird den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 aufgezeigt, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. 8,21 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe hatten min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 11,43 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt in diesen Gruppen vor.

Tabelle 4-1223: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,805	0,407-1,591	0,5324
Alter 12-17 vs. 4-11	0,979	0,51-1,878	0,9481

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1223 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9481).

Tabelle 4-1224: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, initiale Aufdosierung		238	89			
	Ja	1 (0,42)	0 (0)	0,0042 (-0,0092-0,0176)	-	1,13 (0,046-27,486)
	Nein	237 (99,58)	89 (100)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1224 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 dargestellt, welcher während der initialen Aufdosierung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei einem Patienten (0,42 %) zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigte sich min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe wurde dies bei keinem Patienten beobachtet. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Bei den Patienten zwischen 12 – 17 Jahren kam in dieser Phase keine allergischen Reaktionen aufgrund von versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen vor.

Tabelle 4-1225: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9693
Alter 12-17 vs. 4-11	<0,001	<0,001->999,999	0,9649

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1225 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9649).

Tabelle 4-1226: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, Dosissteigerung		238	89			
	Ja	12 (5,04)	7 (7,87)	-0,0282 (-0,0852-0,0287)	0,622 (0,2368-1,6339)	0,6411 (0,2607-1,5764)
	Nein	226 (94,96)	82 (92,13)			
	p*	0,3314		0,0026		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1226 stellt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 dar, welcher während der Dosissteigerung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatten. 5,04 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe hatten min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 7,87 %. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1227: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, Dosissteigerung		134	35			
	Ja	9 (6,72)	2 (5,71)	0,01 (-0,0818-0,1018)	1,188 (0,2448-5,7646)	1,1754 (0,2659-5,1961)
	Nein	125 (93,28)	33 (94,29)			
	p*	1		0,0121		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)

***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1227 wird den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 aufgezeigt, welcher während der Dosissteigerung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei 6,72 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe wurde min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss festgestellt, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 5,71 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt in diesen Gruppen vor.

Tabelle 4-1228: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,756	0,336-1,701	0,4988
Alter 12-17 vs. 4-11	1,151	0,533-2,484	0,7206
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1228 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,7206).

Tabelle 4-1229: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, Erhaltungsphase		238	89			
	Ja	8 (3,36)	4 (4,49)	-0,0113 (-0,0571-0,0345)	0,7391 (0,217-2,518)	0,7479 (0,2309-2,4224)
	Nein	230 (96,64)	85 (95,51)			
	p*	0,7414		0,0004		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1229 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 aufgezeigt, welcher während der Erhaltungsphase allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. 3,36 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe hatte min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 4,49 %. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1230: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, Erhaltungsphase		134	35			
	Ja	3 (2,24)	2 (5,71)	-0,0348 (-0,0978-0,0283)	0,3779 (0,0606-2,3543)	0,3918 (0,0681-2,2548)
	Nein	131 (97,76)	33 (94,29)			
	p*	0,2762		0,0367		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1230 wird den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 aufgezeigt, welcher während der Erhaltungsphase allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei 2,24 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe wurde min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss festgestellt, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 5,71 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt in diesen Gruppen vor.

Tabelle 4-1231: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,608	0,219-1,684	0,3381
Alter 12-17 vs. 4-11	0,829	0,286-2,404	0,7305
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1231 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltugsphase dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,7305).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1232: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den weiblichen Patienten		164	48			
	Ja	14 (8,54)	7 (14,58)	-0,0605 (-0,1566- 0,0356)	0,5467 (0,2071- 1,4432)	0,5854 (0,2506- 1,3673)
	Nein	150 (91,46)	41 (85,42)			
	p*	0,2698		0,0803		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-1232 stellt den Anteil der weiblichen Patienten aus der Studie ARC003 dar, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher

Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatten. 8,54 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe hatten min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 14,58 %. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1233: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den männlichen Patienten		208	76			
	Ja	18 (8,65)	6 (7,89)	0,0076 (-0,0655-0,0807)	1,1053 (0,4216-2,8974)	1,0962 (0,452-2,6581)
	Nein	190 (91,35)	70 (92,11)			
	p*	0,8387		0,0009		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-1233 wird den Anteil der männlichen Patienten aus der Studie ARC003 aufgezeigt, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. 8,65 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe hatten min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 7,89 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt in diesen Gruppen vor.

Tabelle 4-1234: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,795	0,403-1,571	0,5097
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,203	0,65-2,227	0,5562
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1234 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit

dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,5562).

Tabelle 4-1235: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den männlichen Patienten, initiale Aufdosierung		208	76			
	Ja	1 (0,48)	0 (0)	0,0048 (-0,0108-0,0204)	-	1,105 (0,045-26,836)
	Nein	207 (99,52)	76 (100)			
	p*	1		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-1235 wird der Anteil der männlichen Patienten aus der Studie ARC003 dargestellt, welcher während der initialen Aufdosierung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei einem männlichen Patienten (0,48 %) aus der AR101-Gruppe zeigte sich min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe wurde dies bei keinem männlichen Patienten beobachtet. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Bei den weiblichen Patienten wurden in dieser Phase keine allergischen Reaktionen aufgrund von versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen beobachtet.

Tabelle 4-1236: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9679
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	<0,001	<0,001->999,999	0,9601
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1236 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen

Aufdosierung dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9601).

Tabelle 4-1237: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den weiblichen Patienten, Dosissteigerung		164	48			
	Ja	11 (6,71)	4 (8,33)	-0,0163 (-0,0987-0,0662)	0,7908 (0,24-2,606)	0,8049 (0,2684-2,4137)
	Nein	153 (93,29)	44 (91,67)			
	p*	0,7498		0,0142		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1237 stellt den Anteil der weiblichen Patienten aus der Studie ARC003 dar, welcher während der Dosissteigerung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatten. 6,71 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe hatten min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 8,33 %. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1238: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den männlichen Patienten, Dosissteigerung		208	76			
	Ja	10 (4,81)	5 (6,58)	-0,0177 (-0,0765-0,041)	0,7172 (0,237-2,1701)	0,7308 (0,2581-2,0693)
	Nein	198 (95,19)	71 (93,42)			
	p*	0,5557		0,0023		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test

**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1238 wird den Anteil der männlichen Patienten aus der Studie ARC003 aufgezeigt, welcher während der Dosissteigerung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei 4,81 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe wurde min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss festgestellt, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 6,58 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt in diesen Gruppen vor.

Tabelle 4-1239: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,756	0,336-1,701	0,4988
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,151	0,533-2,484	0,7206
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1239 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,7206).

Tabelle 4-1240: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den weiblichen Patienten, Erhaltungsphase		238	89			
	Ja	8 (3,36)	4 (4,49)	-0,0113 (-0,0571- 0,0345)	0,7391 (0,217- 2,518)	0,7479 (0,2309- 2,4224)
	Nein	230 (96,64)	85 (95,51)			
	p*	0,7414		0,0004		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen						

Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1240 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 aufgezeigt, welcher während der Erhaltungsphase allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. 3,36 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe hatte min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 4,49 %. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1241: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den männlichen Patienten, Erhaltungsphase		134	35			
	Ja	3 (2,24)	2 (5,71)	-0,0348 (-0,0978-0,0283)	0,3779 (0,0606-2,3543)	0,3918 (0,0681-2,2548)
	Nein	131 (97,76)	33 (94,29)			
	p*	0,2762		0,0367		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1241 wird den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 aufgezeigt, welcher während der Erhaltungsphase allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei 2,24 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe wurde min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss festgestellt, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 5,71 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt in diesen Gruppen vor.

Tabelle 4-1242: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,608	0,219-1,684	0,3381
Geschlecht Weiblich vs.	0,829	0,286-2,404	0,7305

Männlich			
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1242 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltugsphase dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,7305).

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-1243: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten aus Nordamerika		302	100			
	Ja	27 (8,94)	9 (9)	-0,0006 (-0,0652- 0,064)	0,9927 (0,4502- 2,189)	0,9934 (0,4837- 2,0402)
	Nein	275 (91,06)	91 (91)			
	p*	0,9856		0,0004		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-1243 stellt den Anteil der Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003 dar, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatten. 8,94 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe hatten min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 9 %. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1244: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***

Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten aus Europa		70	24			
	Ja	5 (7,14)	4 (16,67)	-0,0952 (-0,2317-0,0412)	0,3846 (0,0942-1,5707)	0,4286 (0,1252-1,4667)
	Nein	65 (92,86)	20 (83,33)			
	p*	0,2264		0,2691		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-1244 wird den Anteil der Patienten aus Europa aus der Studie ARC003 aufgezeigt, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. 7,14 % der Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe hatten min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 16,67 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt in diesen Gruppen vor.

Tabelle 4-1245: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,804	0,408-1,586	0,5288
Region Europa vs. Nordamerika	1,075	0,499-2,317	0,8537
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1245 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8537).

Tabelle 4-1246: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher		302	100			
	Ja	1 (0,33)	0 (0)	0,0033 (-0,008-	-	1 (0,041-

Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten aus Nordamerika, initiale Aufdosierung	Nein	301 (99,67)	100 (100)	0,0146)		24,353)
	p*	1		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-1246 wird der Anteil der Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003 dargestellt, welcher während der initialen Aufdosierung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei einem Patienten (0,33 %) aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe zeigte sich min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe wurde dies bei keinem Patienten aus Nordamerika beobachtet. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Bei den Patienten aus Europa kamen in dieser Phase keine allergischen Reaktionen aufgrund von versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen vor.

Tabelle 4-1247: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001- >999,999	0,9568
Region Europa vs. Nordamerika	<0,001	<0,001- >999,999	0,962
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1247 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,962).

Tabelle 4-1248: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***

Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten aus Nordamerika, Dosissteigerung		302	100			
	Ja	21 (6,95)	5 (5)	0,0195 (-0,0361-0,0752)	1,4199 (0,521 -3,87)	1,3907 (0,5385-3,5914)
	Nein	281 (93,05)	95 (95)			
	p*	0,4912		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-1248 stellt den Anteil der Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003 dar, welcher während der Dosissteigerung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatten. 6,95 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe hatten min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 5 %. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1249: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten aus Europa, Dosissteigerung		70	24			
	Ja	0 (0)	4 (16,67)	0,1667 (0,0731-0,2602)	-	25,56 (1,426-458,119)
	Nein	70 (100)	20 (83,33)			
	p*	0,0035		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-1249 wird den Anteil der Patienten aus Europa aus der Studie ARC003 aufgezeigt, welcher während der Dosissteigerung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei keinem der Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe wurde min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss festgestellt, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 16,67 %. Zwischen den Behandlungsarmen im Vergleich war das relative Risiko bei den Patienten aus Europa, welche allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit

Erdnuss-Allergenen hatten, statistisch signifikant um das 25,56-fache erhöht (95 %-KI: [1,426; 458,119]).

Tabelle 4-1250: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,763	0,339-1,713	0,5116
Region Europa vs. Nordamerika	0,641	0,218-1,884	0,4192
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1250 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,4192).

Tabelle 4-1251: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten aus Nordamerika, Erhaltungsphase		302	100			
	Ja	6 (1,99)	6 (6)	-0,0401 (-0,0786- -0,0017)	0,3176 (0,1- 1,0081)	0,3311 (0,1093- 1,0035)
	Nein	296 (98,01)	94 (94)			
	p*	0,0811		0,0019		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-1251 wird der Anteil der Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003 aufgezeigt, welcher während der Erhaltungsphase allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. 1,99 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe hatte min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 6 %. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1252: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten aus Europa, Erhaltungsphase		70	24			
	Ja	5 (7,14)	0 (0)	0,0714 (-0,0326-0,1755)	-	3,873 (0,222-67,564)
	Nein	65 (92,86)	24 (100)			
	p*	0,3239		0,005		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-1252 wird den Anteil der Patienten aus Europa aus der Studie ARC003 aufgezeigt, welcher während der Erhaltungsphase allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei 7,14 % der Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe wurde min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss festgestellt. In der Placebo-Gruppe zeigte kein Patient dies an. Hierbei war kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zu erkennen.

Tabelle 4-1253: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,601	0,217-1,662	0,3263
Region Europa vs. Nordamerika	1,822	0,625-5,31	0,2718
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1253 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltugsphase dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,2718).

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1254: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten mit Nachbeobachtung		256	102			
	Ja	26 (10,16)	14 (13,73)	-0,0357 (-0,108-0,0366)	0,7106 (0,3548-1,4232)	0,74 (0,4029-1,3589)
	Nein	230 (89,84)	88 (86,27)			
	p*	0,3332		0,0059		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (144)

Die Tabelle 4-1254 stellt den Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der Studie ARC003 dar, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatten. 10,16 % der Patienten mit Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe hatten min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 13,73 %. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1255: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten ohne Nachbeobachtung		116	22			
	Ja	7 (6,03)	1 (4,55)	0,0149 (-0,0916-0,1214)	1,3486 (0,1576-11,5398)	1,3276 (0,1717-10,2623)
	Nein	109 (93,97)	21 (95,45)			
	p*	1		0,0304		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (144)						

In der Tabelle 4-1255 wird den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgezeigt, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. 6,03 % der Patienten ohne Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe hatten min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 4,55 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt in diesen Gruppen vor.

Tabelle 4-1256: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,764	0,397-1,468	0,4186
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,507	0,23-1,118	0,0922
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1256 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0922).

Tabelle 4-1257: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen mit Nachbeobachtung, initiale Aufdosierung		256	102			
	Ja	1 (0,39)	0 (0)	0,0039 (-0,0082-0,016)	-	1,202 (0,049-29,266)
	Nein	255 (99,61)	102 (100)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-1257 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dargestellt, welcher während der initialen Aufdosierung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei einem Patienten (0,39 %) mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe zeigte sich min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe wurde dies bei keinem Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 beobachtet. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Bei den Patienten ohne Nachbeobachtung kam in dieser Phase keine allergischen Reaktionen aufgrund von versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen vor.

Tabelle 4-1258: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9555
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	<0,001	<0,001->999,999	0,9533

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1258 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen

während der initialen Aufdosierung dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9533).

Tabelle 4-1259: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen mit Nachbeobachtung, Dosissteigerung		256	102			
	Ja	14 (5,47)	9 (8,82)	-0,0335 (-0,0898-0,0227)	0,5978 (0,2502-1,4281)	0,6198 (0,277-1,3867)
	Nein	242 (94,53)	93 (91,18)			
	p*	0,2426		0,0023		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (144)

Die Tabelle 4-1259 stellt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dar, welcher während der Dosissteigerung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatten. 5,47 % der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 der AR101-Gruppe hatten min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 8,82 %. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1260: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen ohne		116	22			
	Ja	7 (6,03)	1 (4,55)	0,0149 (-0,0916-0,1214)	1,3486 (0,1576-11,5398)	1,3276 (0,1717-10,2623)
	Nein	109 (93,97)	21 (95,45)			

Nachbeobachtung, Dosissteigerung	p*	1	0,0304		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (144)					

In der Tabelle 4-1260 wird den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgezeigt, welcher während der Dosissteigerung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei 6,03 % der Patienten ohne Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe wurde min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss festgestellt, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 4,55 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt in diesen Gruppen vor.

Tabelle 4-1261: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,687	0,312-1,514	0,3521
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,943	0,408-2,181	0,8915
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1261 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8915).

Tabelle 4-1262: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen mit Nachbeobachtung, Erhaltungsphase		256	102			
	Ja	11 (4,3)	6 (5,88)	-0,0159 (-0,0647-0,033)	0,7184 (0,2584-1,9968)	0,7305 (0,2775-1,9229)
	Nein	245 (95,7)	96 (94,12)			
	p*	0,5833		0,0004		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-1262 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgezeigt, welcher während der Erhaltungsphase allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. 4,3 % der Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe hatte min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 5,88 %. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 konnte dies in beiden Behabndlungsarmen beobachtet.

Tabelle 4-1263: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,718	0,258-1,997	0,526
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	<0,001	<0,001->999,999	0,9472
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1263 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltugsphase dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9472).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1264: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten mit Asthma		198	65			
	Ja	16 (8,08)	7 (10,77)	-0,0269 (-0,106-0,0523)	0,7284 (0,2857-1,8574)	0,7504 (0,323-1,743)
	Nein	182 (91,92)	58 (89,23)			
	p*	0,5056		0,0115		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1264 stellt den Anteil der Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003 dar, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatten. 8,08 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe hatten min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 10,77 %. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1265: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten ohne Asthma		174	59			
	Ja	16 (9,2)	6 (10,17)	-0,0097 (-0,0961-0,0766)	0,8945 (0,3329-2,4037)	0,9042 (0,3711-2,2032)
	Nein	158 (90,8)	53 (89,83)			
	p*	0,825		0,0077		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1265 wird den Anteil der Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003 aufgezeigt, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. 9,2 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe hatten min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 10,17 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt in diesen Gruppen vor.

Tabelle 4-1266: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,804	0,408-1,586	0,5293

Asthma Nein vs. Ja	1,087	0,588-2,006	0,7908
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1266 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,7908).

Tabelle 4-1267: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten mit Asthma, initiale Aufdosierung		198	65			
	Ja	1 (0,51)	0 (0)	0,0051 (-0,0122- 0,0223)	-	0,995 (0,041- 24,131)
	Nein	197 (99,49)	65 (100)			
	p*	1		0,0003		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-1267 wird der Anteil der Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003 dargestellt, welcher während der initialen Aufdosierung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei einem Patienten (0,51 %) mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigte sich min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe wurde dies bei keinem Patienten mit Asthma beobachtet. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Bei den Patienten ohne Asthma kam in dieser Phase keine allergischen Reaktionen aufgrund von versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen vor.

Tabelle 4-1268: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p

ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9671
Asthma Nein vs. Ja	<0,001	<0,001->999,999	0,9581
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1268 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9581).

Tabelle 4-1269: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten mit Asthma, Dosissteigerung		198	65			
	Ja	10 (5,05)	4 (6,15)	-0,011 (-0,0739-0,0519)	0,8112 (0,2456-2,6796)	0,8207 (0,2664-2,5284)
	Nein	188 (94,95)	61 (93,85)			
	p*	0,7525		0,003		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-1269 stellt den Anteil der Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003 dar, welcher während der Dosissteigerung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatten. 5,05 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe hatten min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 6,15 %. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1270: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten ohne Asthma, Dosissteigerung		174	59			
	Ja	11 (6,32)	5 (8,47)	-0,0215 (-0,0962-0,0531)	0,7288 (0,2424-2,1917)	0,746 (0,2703-2,0585)
	Nein	163 (93,68)	54 (91,53)			
	p*	0,5593		0,0095		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1270 wird den Anteil der Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003 aufgezeigt, welcher während der Dosissteigerung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei 6,32 % Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe wurde min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss festgestellt, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 8,47 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt in diesen Gruppen vor.

Tabelle 4-1271: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,766	0,341-1,72	0,518
Asthma Nein vs. Ja	1,309	0,625-2,745	0,4754

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1271 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,4754).

Tabelle 4-1272: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten mit Asthma, Erhaltungsphase		198	65			
	Ja	6 (3,03)	4 (6,15)	-0,0312 (-0,0848-0,0223)	0,4766 (0,1302-1,7443)	0,4924 (0,1434-1,691)
	Nein	192 (96,97)	61 (93,85)			
	p*	0,2692		0,007		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1272 wird der Anteil der Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003 aufgezeigt, welcher während der Erhaltungsphase allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. 3,03 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe hatte min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 6,15 %. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1273: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten ohne Asthma, Erhaltungsphase		174	59			
	Ja	5 (2,87)	2 (3,39)	-0,0052 (-0,0556-0,0452)	0,8432 (0,1592-4,4661)	0,8477 (0,1689-4,2537)
	Nein	169 (97,13)	57 (96,61)			
	p*	1		0,002		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1273 wird den Anteil der Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003 aufgezeigt, welcher während der Erhaltungsphase allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei 2,87 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe wurde min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss festgestellt. In der Placebo-Gruppe zeigte kein Patient dies an.

Tabelle 4-1274: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,598	0,216-1,652	0,3214
Asthma Nein vs. Ja	0,781	0,292-2,087	0,6214
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1274 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltugsphase dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,6214).

Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen in der Studie ARC004

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1275: Versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit, bereinigt nach Therapiedauer für die Altersgruppen in der Studie ARC004

	Altersgruppe 4 - 11 Jahre		Altersgruppe 12 - 17 Jahre	
	Kohorte 1 28 Wochen	Kohorte 3A 56 Wochen	Kohorte 1 28 Wochen	Kohorte 3A 56 Wochen
Gesamttherapiedauer in den Gruppen in Jahren	43,89	21,63	29,85	9,9
Gesamte versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen	6	6	2	2
Inzidenz versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen (jährlich)	0,14	0,28	0,07	0,2
Quelle: (144)				

Die Tabelle 4-1275 zeigt die bereinigte Inzidenz allergischer Reaktionen nach Gruppengröße und Gesamttherapiedauer für die Altersgruppen 4 - 11 Jahre und 12 - 17 Jahre aus der Studie ARC004. Bei der erstgenannten Altersgruppe lag die Inzidenz für Probanden in der Kohorte 1 bei 0,14 und für Probanden in der Kohorte 3A bei 0,28. Für die zweitgenannte Altersgruppe lag die Inzidenz in der Kohorte 1 bei 0,07 und in der Kohorte 3A bei 0,2.

Tabelle 4-1276: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC004

		Auswertungspopulation

		Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren		63	22
	Ja	5 (7,9)	4 (18,2)
	Nein	58 (92,1)	18 (81,8)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-1276 stellt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004 dar, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. 7,9% der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Kohorte 1 hatten min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Kohorte 3A lag dieser Anteil bei 18,2 %.

Tabelle 4-1277: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC004

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren		49	9
	Ja	2 (4,1)	2 (22,2)
	Nein	47 (95,9)	7 (77,8)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-1277 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 aufgezeigt, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. 4,1% der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Kohorte 1 hatten min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Kohorte 3A lag dieser Anteil bei 22,2 %.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1278: Versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit, bereinigt nach Therapiedauer für die Geschlechtsgruppen in der Studie ARC004

	Weibliche Patienten		Männliche Patienten	
	Kohorte 1 28 Wochen	Kohorte 3A 56 Wochen	Kohorte 1 28 Wochen	Kohorte 3A 56 Wochen
Gesamttherapiedauer in den Gruppen in Jahren	33,72	14,6	40,02	16,93
Gesamte versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen	3	5	5	3
Inzidenz versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen (jährlich)	0,09	0,34	0,12	0,18
Quelle: (144)				

Die Tabelle 4-1278 zeigt die bereinigte Inzidenz allergischer Reaktionen nach Gruppengröße und Gesamttherapiedauer für die weiblichen und männlichen Patienten aus der Studie ARC004. Bei den weiblichen Patienten lag die Inzidenz in der Kohorte 1 bei 0,09 und in der Kohorte 3A bei 0,34. Für männlichen Patienten lag die Inzidenz in der Kohorte 1 bei 0,12 und in der Kohorte 3A bei 0,18.

Tabelle 4-1279: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC004

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den weiblichen Patienten		52	14
	Ja	3 (5,8)	3 (21,4)
	Nein	49 (94,2)	11 (78,6)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-1279 stellt den Anteil der weiblichen Patienten aus der Studie ARC004 dar, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. 5,8% der weiblichen Patienten aus der Kohorte 1 hatten min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Kohorte 3A lag dieser Anteil bei 21,4 %.

Tabelle 4-1280: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den männlichen Patienten in der Studie ARC004

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den männlichen Patienten		60	17
	Ja	4 (6,7)	3 (17,6)
	Nein	56 (93,3)	14 (82,4)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-1280 wird der Anteil der männlichen Patienten aus der Studie ARC004 aufgezeigt, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. 6,7 % der männlichen Patienten aus der Kohorte 1 hatten min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Kohorte 3A lag dieser Anteil bei 17,6 %.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1281: Versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit, bereinigt nach Therapiedauer für die Patienten mit und ohne Asthma in der Studie ARC004

	Patienten mit Asthma		Patienten ohne Asthma	
	Kohorte 1 28 Wochen	Kohorte 3A 56 Wochen	Kohorte 1 28 Wochen	Kohorte 3A 56 Wochen
Gesamttherapiedauer in den Gruppen in Jahren	31,12	13,01	42,62	18,52
Gesamte versehentliche Exposition mit Erdnuss-Allergenen	1	2	7	6
Inzidenz versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen (jährlich)	0,03	0,15	0,16	0,32
Quelle: (144)				

Die Tabelle 4-1281 zeigt die bereinigte Inzidenz allergischer Reaktionen nach Gruppengröße und Gesamttherapiedauer für die Patienten mit und ohne Asthma aus der Studie ARC004. Bei den Probanden mit Asthma lag die Inzidenz in der Kohorte 1 bei 0,03 und für Probanden in der Kohorte 3A bei 0,15. Bei den Probanden ohne Asthma lag die Inzidenz in der Kohorte 1 bei 0,16 und in der Kohorte 3A bei 0,32.

Tabelle 4-1282: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC004

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten mit Asthma		49	14
	Ja	1 (2)	2 (14,3)
	Nein	48 (98)	12 (85,7)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-1282 stellt den Anteil der Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004 dar, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. 2% der Patienten mit Asthma aus der Kohorte 1 hatten min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Kohorte 3A lag dieser Anteil bei 14,3 %.

Tabelle 4-1283: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC004

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 28 Wochen n/N (%)	Kohorte 3A 56 Wochen n/N (%)
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten ohne Asthma		63	17
	Ja	6 (9,5)	4 (23,5)
	Nein	57 (90,5)	13 (76,5)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-1283 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004 aufgezeigt, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. 9,5 % der Patienten mit Asthma aus der Kohorte 1 hatten min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Kohorte 3A lag dieser Anteil bei 23,5 %.

Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen in der Studie ARC010

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1284: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen		97	30			
	Ja	15 (15,46)	6 (20)	-0,0454 (-0,1975-0,1068)	0,7317 (0,256-2,0917)	0,7732 (0,3293-1,8156)
	Nein	82 (84,54)	24 (80)			
	p*	0,579		0,1221		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1284 stellt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC010 dar, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. 15,46 % der Patienten aus der AR101-Gruppe hatten mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, bei 84,54 % der Patienten aus dieser Gruppe wurden diese nicht festgestellt. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 20 %. Der Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-1285: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-		35	13			
	Ja	3 (8,57)	3 (23,08)	-0,1451 (-0,3556-	0,3125 (0,0543-	0,3714 (0,0856-

Allergenen	Nein	32 (91,43)	10 (76,92)	0,0655)	1,7997)	1,6126)
	p*	0,3233		0,4844		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1285 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 gezeigt, welcher während der gesamten Studienlaufzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. In der AR101-Gruppe wiesen 8,57 % der Patienten mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss auf, 91,43 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten keine. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 23,08 %. Es lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Gruppen vor.

Tabelle 4-1286: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,588	0,242-1,432	0,2423
Alter 12-17 vs. 4-11	0,705	0,265-1,878	0,4844

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1286 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC010 zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,4844).

Tabelle 4-1287: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher		97	30			
	Ja	1 (1,03)	0 (0)	0,0103 (-0,0259-	-	0,949 (0,04-

Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, initiale Aufdosierung	Nein	96 (98,97)	30 (100)	0,0465)		22,707)
	p*	1		0,0084		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1287 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 dargestellt, welcher während der initialen Aufdosierung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei einem Patienten (1,03 %) zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigte sich min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe wurde dies bei keinem Patienten beobachtet. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1288: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, initiale Aufdosierung		35	13			
	Ja	0 (0)	1 (7,69)	-0,0769 (-0,1678-0,014)	-	0,13 (0,006-3,005)
	Nein	35 (100)	12 (92,31)			
	p*	0,2708		0,2303		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1288 weist den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 auf, welcher während der initialen Aufdosierung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei keinem Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigte sich min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe wurde dies bei einem Patienten (7,69 %) beobachtet. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1289: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,333	0,02-5,472	0,441
Alter 12-17 vs. 4-11	2,571	0,156-42,305	0,5086
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1289 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,5086).

Tabelle 4-1290: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, Dosissteigerung		97	30			
	Ja	12 (12,37)	6 (20)	-0,0763 (-0,2191- 0,0665)	0,5647 (0,1918- 1,6623)	0,6186 (0,2539- 1,5068)
	Nein	85 (87,63)	24 (80)			
	p*	0,3682		0,1975		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-1290 stellt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC010 dar, welcher während der Dosissteigerung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatten. 12,37 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe hatten min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 20 %. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1291: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, Dosissteigerung		35	13			
	Ja	3 (8,57)	1 (7,69)	0,0088 (-0,1672-0,1847)	1,125 (0,1064-11,8959)	1,1143 (0,127-9,7768)
	Nein	32 (91,43)	12 (92,31)			
	p*	1		0,0962		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1291 wird den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 aufgezeigt, welcher während der Dosissteigerung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei 8,57 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe wurde min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss festgestellt, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 7,69 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt in diesen Gruppen vor.

Tabelle 4-1292: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,644	0,242-1,71	0,3771
Alter 12-17 vs. 4-11	0,54	0,172-1,692	0,2904

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1292 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,2904).

Tabelle 4-1293: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, Erhaltungsphase		97	30			
	Ja	5 (5,15)	2 (6,67)	-0,0151 (-0,1086-0,0783)	0,7609 (0,1399-4,138)	0,7732 (0,158-3,7835)
	Nein	92 (94,85)	28 (93,33)			
	p*	0,6682		0,0354		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1293 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 aufgezeigt, welcher während der Erhaltungsphase allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. 5,15 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe hatte min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 6,67 %. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1294: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, Erhaltungsphase		35	13			
	Ja	0 (0)	2 (15,38)	-0,1538 (-0,2811--0,0266)	-	0,078 (0,004-1,525)
	Nein	35 (100)	11 (84,62)			
	p*	0,0691		0,5155		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1294 wird den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 aufgezeigt, welcher während der Erhaltungsphase allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei keinem der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe wurde min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss festgestellt, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 15,38 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt in diesen Gruppen vor.

Tabelle 4-1295: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,379	0,097-1,484	0,1635
Alter 12-17 vs. 4-11	0,714	0,142-3,6	0,683
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1295 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltugsphase dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,683).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1296: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen		64	16			
	Ja	10 (15,63)	8 (50)	-0,3438 (-0,5725- -0,115)	0,1852 (0,0563- 0,6086)	0,3125 (0,1474- 0,6623)
	Nein	54 (84,38)	8 (50)			
	p*	0,0065		0,9357		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-1296 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten aus der Studie ARC010, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher

Expositionen mit Erdnuss-Allergenen aufwies. 15,63 % der Patienten aus der AR101-Gruppe hatten mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, d. h. 84,38 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten keine in dieser Phase. In der Placebo-Gruppe war der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 50 %. Die relative Risikoreduktion im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen aufwies, statistisch signifikant bei 68,75 % (95 %- KI = [0,1474-0,6623]).

Tabelle 4-1297: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen		68	27			
	Ja	8 (11,76)	1 (3,7)	0,0806 (-0,05-0,2112)	3,4667 (0,4123-29,1477)	3,1765 (0,417-24,1977)
	Nein	60 (88,24)	26 (96,3)			
	p*	0,4379		0,0045		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1297 stellt den Anteil der männlichen Patienten aus der Studie ARC010 dar, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. 11,76 % der Patienten aus der AR101-Gruppe hatten mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, bei 88,24 % der Patienten aus dieser Gruppe wurden diese nicht festgestellt. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 3,7 %. Ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag zwischen den Gruppen nicht vor.

Tabelle 4-1298: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,513	0,205-1,286	0,1545
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	2,992	1,242-7,209	0,0146
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1298 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC010 zwischen den weiblichen und männlichen Patienten bezogen auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit dar. Hier konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0146).

Tabelle 4-1299: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den weiblichen Patienten, initiale Aufdosierung		64	16			
	Ja	0 (0)	1 (6,25)	-0,0625 (-0,1234- -0,0016)	-	0,087 (0,004- 2,042)
	Nein	64 (100)	15 (93,75)			
	p*	0,2		0,1635		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-1299 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC010 dargestellt, welcher während der initialen Aufdosierung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei keiner weiblichen Patientin aus der AR101-Gruppe zeigte sich min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe wurde dies bei einer weiblichen Patientin (6,25 %) beobachtet. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1300: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den männlichen Patienten, initiale Aufdosierung		68	27			
	Ja	1 (1,47)	0 (0)	0,0147 (-0,0308-0,0602)	-	1,217 (0,051-28,982)
	Nein	67 (98,53)	27 (100)			
	p*	1		0,0107		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-1300 weist den Anteil der männlichen Patienten aus der Studie ARC010 auf, welcher während der initialen Aufdosierung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei einem männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe wurde dies bei keinem männlichen Patienten beobachtet. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1301: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,31	0,019-5,164	0,4143
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,345	0,081-22,421	0,8363
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1301 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8363).

Tabelle 4-1302: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den weiblichen Patienten, Dosissteigerung		64	16			
	Ja	7 (10,94)	6 (37,5)	-0,2656 (-0,4677- -0,0635)	0,2047 (0,0569- 0,7368)	0,2917 (0,1136- 0,7488)
	Nein	57 (89,06)	10 (62,5)			
	p*	0,0188		0,8349		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1302 stellt den Anteil der weiblichen Patienten aus der Studie ARC010 dar, welcher während der Dosissteigerung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatten. 10,94 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe hatten min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 37,5 %. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1303: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den männlichen Patienten, Dosissteigerung		68	27			
	Ja	8 (11,76)	1 (3,7)	0,0806 (-0,05- 0,2112)	3,4667 (0,4123- 29,1477)	3,1765 (0,417- 24,1977)
	Nein	60 (88,24)	26 (96,3)			
	p*	0,4379		0,0045		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1303 wird den Anteil der männlichen Patienten aus der Studie ARC010 aufgezeigt, welcher während der Dosissteigerung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei 11,76 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe wurde min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss festgestellt, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 3,7 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt in diesen Gruppen vor.

Tabelle 4-1304: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,607	0,226-1,628	0,3213
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,948	0,778-4,877	0,1543
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1304 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,1534).

Tabelle 4-1305: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den weiblichen Patienten, Erhaltungsphase		64	16			
	Ja	4 (6,25)	3 (18,75)	-0,125 (-0,2798- 0,0298)	0,2889 (0,0576- 1,449)	0,3333 (0,0828- 1,3424)
	Nein	60 (93,75)	13 (81,25)			
	p*	0,1388		0,4069		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-1305 wird der Anteil der eiblichen Patienten aus der Studie ARC010 aufgezeigt, welcher während der Erhaltungsphase allergische Reaktionen infolge

versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. 6,25 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe hatte min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 18,75 %. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1306: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den männlichen Patienten, Erhaltungsphase		68	27			
	Ja	1 (1,47)	1 (3,7)	-0,0223 (-0,0863-0,0417)	0,3881 (0,0234-6,4364)	0,3971 (0,0257-6,123)
	Nein	67 (98,53)	26 (96,3)			
	p*	0,4898		0,0377		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1306 wird den Anteil der männlichen Patienten aus der Studie ARC003 aufgezeigt, welcher während der Erhaltungsphase allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei einem der männlichen Patienten (1,47 %) aus der AR101-Gruppe wurde min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss festgestellt, in der Placebo-Gruppe wurde dies ebenfalls bei einem männlichen Patienten (3,7 %) festgestellt. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt in diesen Gruppen vor.

Tabelle 4-1307: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,311	0,076-1,266	0,103
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	5,158	1,013-26,265	0,0482

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1307 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltugsphase dar. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0482).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1308: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen		56	14			
	Ja	7 (12,5)	3 (21,43)	-0,0893 (-0,2942-0,1156)	0,5238 (0,1166-2,3529)	0,5833 (0,1724-1,9741)
	Nein	49 (87,5)	11 (78,57)			
	p*	0,4068		0,3149		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1308 wird der Anteil der Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010 gezeigt, der während der gesamten Studienlaufzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. In der AR101-Gruppe wiesen 12,5 % der Patienten mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss auf, 87,5 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten keine. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 21,43 %. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diese Gruppen vor.

Tabelle 4-1309: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen		76	29			

infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen	Ja	11 (14,47)	6 (20,69)	-0,0622 (-0,2197-0,0954)	0,6487 (0,2154-1,9538)	0,6996 (0,285-1,7173)
	Nein	65 (85,53)	23 (79,31)			
	p*	0,5539		0,1692		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1309 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC010, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen aufwies. 14,47 % der Patienten aus der AR101-Gruppe hatten mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, d. h. 85,53 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten keine in dieser Phase. In der Placebo-Gruppe war der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 20,69 %. Der Behandlungseffekt war zwischen diesen Gruppen nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-1310: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,603	0,247-1,469	0,2652
Asthma Nein vs. Ja	1,112	0,474-2,612	0,8067

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1310 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC010 zwischen den Patienten mit und ohne Asthma bezogen auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8067).

Tabelle 4-1311: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher		56	14			
	Ja	1 (1,79)	0 (0)	0,0179 (-0,0516-	-	0,789 (0,034-

Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten mit Asthma, initiale Aufdosierung	Nein	55 (98,21)	14 (100)	0,0874)		18,407)
	p*	1		0,0468		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1311 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC010 dargestellt, welcher während der initialen Aufdosierung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei einem Patienten mit Asthma (1,79 %) aus der AR101-Gruppe zeigte sich min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe wurde dies bei keinem Patienten mit Asthma beobachtet. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1312: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten ohne Asthma, initiale Aufdosierung		76	29			
	Ja	0 (0)	1 (3,45)	-0,0345 (-0,076-0,0071)	-	0,13 (0,005-3,103)
	Nein	76 (100)	28 (96,55)			
	p*	0,2762		0,0407		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1312 weist den Anteil der Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC010 auf, welcher während der initialen Aufdosierung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei keinem Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigte sich min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe wurde dies bei einem Patienten mit Asthma (3,45 %) beobachtet. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1313: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,303	0,018-5,049	0,4058
Asthma Nein vs. Ja	0,591	0,036-9,841	0,7142
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1313 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der initialen Aufdosierung dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,7142).

Tabelle 4-1314: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten mit Asthma, Dosissteigerung		56	14			
	Ja	6 (10,71)	2 (14,29)	-0,0357 (-0,222- 0,1506)	0,72 (0,1289- 4,0203)	0,75 (0,1691- 3,3255)
	Nein	50 (89,29)	12 (85,71)			
	p*	0,6561		0,1734		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-1314 stellt den Anteil der Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010 dar, welcher während der Dosissteigerung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatten. 10,71 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe hatten min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 14,29 %. In den Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1315: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten ohne Asthma, Dosissteigerung		76	29			
	Ja	9 (11,84)	5 (17,24)	-0,054 (-0,1994-0,0914)	0,6448 (0,1965-2,1162)	0,6868 (0,2512-1,8783)
	Nein	67 (88,16)	24 (82,76)			
	p*	0,5248		0,1376		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1315 wird den Anteil der Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC010 aufgezeigt, welcher während der Dosissteigerung allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei 11,84 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe wurde min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss festgestellt, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 17,24 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt in diesen Gruppen vor.

Tabelle 4-1316: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,668	0,252-1,774	0,4186
Asthma Nein vs. Ja	1,154	0,455-2,931	0,7629

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1316 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Dosissteigerung dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,7629).

Tabelle 4-1317: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten mit Asthma, Erhaltungsphase		56	14			
	Ja	1 (1,79)	3 (21,43)	-0,1964 (-0,3324- -0,0605)	0,0667 (0,0063- 0,7018)	0,0833 (0,0094- 0,7417)
	Nein	55 (98,21)	11 (78,57)			
	p*	0,0233		0,6756		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1317 wird der Anteil der Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010 aufgezeigt, welcher während der Erhaltungsphase allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. 1,79 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe hatte min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 21,43 %.

Tabelle 4-1318: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen bei den Patienten ohne Asthma, Erhaltungsphase		76	29			
	Ja	4 (5,26)	1 (3,45)	0,0181 (-0,073- 0,1093)	1,5556 (0,1665- 14,5297)	1,5263 (0,1779- 13,092)
	Nein	72 (94,74)	28 (96,55)			
	p*	1		0,0134		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1318 wird den Anteil der Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC010 aufgezeigt, welcher während der Erhaltungsphase allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. Bei 5,26 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe wurde min. eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss festgestellt, in der Placebo-Gruppe wurde dies ebenfalls bei einem Patienten ohne Asthma (3,45 %) festgestellt. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt in diesen Gruppen vor.

Tabelle 4-1319: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patientengruppen (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,372	0,094-1,469	0,1583
Asthma Nein vs. Ja	0,751	0,191-2,951	0,6822
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1319 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC003 zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der Erhaltugsphase dar. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,6822).

Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen in der Studie ARC007

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1320: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen bei den Patienten zwischen 4 – 11-Jahren		227	114			
	Ja	18 (7,93)	21 (18,42)	-0,1049 (-0,1765- -0,0333)	0,3814 (0,1941- 0,7493)	0,4305 (0,2391- 0,775)
	Nein	209 (92,07)	93 (81,58)			
	p*	0,0041		0,1446		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Die Tabelle 4-1320 stellt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC007 dar, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. 7,39 % der Patienten aus der AR101-Gruppe hatten mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, bei 92,07 % der Patienten aus dieser Gruppe wurden diese nicht festgestellt. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 18,42 %. Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im AR101-Arm, welche allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen aufzeigten, statistisch signifikante bei 56,95 % (95 %- KI = [0,2391; 0,775]).

Tabelle 4-1321: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen bei den Patienten zwischen 12 – 17-Jahren		111	54			
	Ja	8 (7,21)	10 (18,52)	-0,1131 (-0,2145- -0,0117)	0,3417 (0,1264- 0,9238)	0,3892 (0,1629- 0,9299)
	Nein	103 (92,79)	44 (81,48)			
	p*	0,0288		0,2721		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-1321 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 gezeigt, welcher während der gesamten Studienlaufzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. In der AR101-Gruppe wiesen 7,21 % der Patienten mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss auf, 92,79 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten keine. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 18,52 %. Zwischen den beiden Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren im AR101-Arm, welche allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen aufzeigten, statistisch signifikante bei 61,08 % (95 %- KI = [0,1629; 0,9299]).

Tabelle 4-1322: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,368	0,211-0,644	0,0005
Alter 12-17 vs. 4-11	0,954	0,524-1,739	0,8785
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-1322 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC007 zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8785).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1323: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen bei den weiblichen Patienten		119	66			
	Ja	14 (11,76)	13 (19,7)	-0,0793 (-0,1855- 0,0269)	0,5436 (0,2385- 1,2391)	0,5973 (0,2989- 1,1937)
	Nein	105 (88,24)	53 (80,3)			
	p*	0,1432		0,1205		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Die Tabelle 4-1323 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten aus der Studie ARC007, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen aufwies. 11,76 % der Patienten aus der AR101-Gruppe hatten mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, d. h. 88,24 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten keine in dieser Phase. In der Placebo-Gruppe war der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 19,7 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt bei diesen Gruppen vor.

Tabelle 4-1324: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen bei den männlichen Patienten		219	102			
	Ja	12 (5,48)	18 (17,65)	-0,1217 (-0,1901- -0,0533)	0,2705 (0,1249- 0,5862)	0,3105 (0,1555- 0,6201)
	Nein	207 (94,52)	84 (82,35)			
	p*	0,0005		0,2521		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-1324 stellt den Anteil der männlichen Patienten aus der Studie ARC007 dar, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. 5,48 % der Patienten aus der AR101-Gruppe hatten mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, bei 94,52 % der Patienten aus dieser Gruppe wurden diese nicht festgestellt. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 17,65 %. Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den männlichen Patienten im AR101-Arm, welche allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen aufzeigten, statistisch signifikante bei 68,95 % (95 %-KI = [0,1555; 0,6201]).

Tabelle 4-1325: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,373	0,213-0,654	0,0006
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,61	0,918-2,826	0,0968

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-1325 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC007 zwischen den weiblichen und männlichen Patienten bezogen auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit dar. Hier konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0968).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1326: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen bei den Patienten mit Asthma		177	77			
	Ja	11 (6,21)	10 (12,99)	-0,0677 (-0,1414-0,006)	0,444 (0,1801-1,0943)	0,4785 (0,2121-1,0795)
	Nein	166 (93,79)	67 (87,01)			
	p*	0,0716		0,0458		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-1326 wird der Anteil der Patienten mit Asthma aus der Studie ARC007 gezeigt, der während der gesamten Studienlaufzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen hatte. In der AR101-Gruppe wiesen 6,21 % der Patienten mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss auf, 93,79 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten keine. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 12,99 %. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diese Gruppen vor.

Tabelle 4-1327: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen bei den Patienten ohne Asthma		161	91			
	Ja	15 (9,32)	21 (23,08)	-0,1376 (-0,2275--0,0477)	0,3425 (0,1665-0,7045)	0,4037 (0,2192-0,7435)
	Nein	146 (90,68)	70 (76,92)			
	p*	0,0027		0,4025		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test

**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-1327 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC007, welcher während der gesamten Studienzeit allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen aufwies. 9,32 % der Patienten aus der AR101-Gruppe hatten mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss, d. h. 90,68 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten keine in dieser Phase. In der Placebo-Gruppe war der Anteil der Patienten, welcher mindestens eine allergische Reaktion infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss hatte, bei 23,08 %. Im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten ohne Asthma im AR101-Arm, welche allergische Reaktionen infolge versehentlicher Expositionen mit Erdnuss-Allergenen aufzeigten, statistisch signifikante bei 59,63 % (95 %- KI = [0,21952; 0,7435]).

Tabelle 4-1328: Inzidenz von allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p
ARM AR101 vs. Placebo	0,379	0,216-0,664	0,0007
Asthma Nein vs. Ja	1,764	0,992-3,138	0,0535
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-1328 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests aus der Studie ARC007 zwischen den Patienten mit und ohne Asthma bezogen auf die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnuss-Allergenen während der gesamten Studienzeit dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0535).

4.3.1.3.2.6 Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks

In allen zum Nachweis des Zusatznutzen von AR101 herangezogenen Studien gab es zu wenige anaphylaktische Schocks, um die Daten statistisch zu analysieren, lediglich eine Patientin erlitt einen anaphylaktischen Schock.

In der Studie ARC003 erlitt eine 13-jährige, in den Placebo-Arm randomisierte spanische Probandin einen anaphylaktischen Schock während der 600 mg Dosis Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*. Dieses Ereignis wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis der Grad 3 als Anaphylaxie eingestuft. Zu den Symptomen gehörten schwerer Schock und niedriger Blutdruck, mäßige Nesselsucht, Juckreiz/Juckreiz, Hautausschlag, Rhinorrhoe/Nasenverstopfung, Niesen, Bauchschmerzen/Krämpfe/ Beschwerden, Erbrechen, Keuchen und Hypoxie, die einen Krankenhausaufenthalt erforderte. Die Testperson blieb 24 Stunden auf der Intensivstation. Die Probandin tolerierte die vorherigen Dosen von 1 bis 300 mg Erdnussprotein mit keinen oder nur milden Symptomen. Über alle Studien hinweg erlitten keine weiteren Probanden unerwünschte Ereignisse, die als Schock erfasst und bestätigt wurden.

4.3.1.3.2.7 Modulierung des Immunsystems – RCT

Modulierung des Immunsystems in der Studie ARC003

Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in der Studie ARC003

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1329: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	238	67,25	153,52 (245,72)		88	77,85	213,61 (337,99)					
Ende der Dosis-steigerung	200	132,75	363,03 (628,9)	0,27 (0,338)	82	120,25	281,91 (456,16)	0,087 (0,311)	0,18314	0,097568-0,268712	<0,0001	0,557 (0,295-0,819)
Exit-*DBPCFC*	181	44,2	165,01 (260,66)	-0,027 (0,309)	76	137,25	255,76 (340,09)	0,054 (0,223)	-0,081112	-0,15869--0,15869	0,0405	-0,284 (-0,554--0,014)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1329 zeigt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen 238 Werte von 238 Patienten aus der AR101-Gruppe und 88 Werte von 88 Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE Konzentration zur Baseline bei 153,52 kAU/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 363,03 kAU/L und nahm in der Exit-*DBPCFC* auf 165,01 kAU/L wieder ab. Die jeweilige

Standardabweichung ist allerdings mit über 200 kAU/L sehr hoch, sodass sich lediglich ein Trend ableiten kann. In der Placebo-Gruppe lässt sich dieser Verlauf der IgE Werte nicht erkennen. Zur Baseline lag der Mittelwert bei 213,61 kAU/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 281,91 kAU/L und in der Exit-*DBPCFC* bei 255,76 kAU/L. Hier lag die Standardabweichung allerdings bei jedem Zeitpunkt bei über 300 kAU/L, für die Placebo-Gruppe lässt sich also kein Trend ableiten.

Tabelle 4-1330: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	134	70,8	133,66 (178,46)		35	72,7	161,6 (222,37)					
Ende der Dosis-steigerung	105	296	399,99 (514,62)	0,405 (0,346)	34	86,9	202,2 (281,19)	0,027 (0,416)	0,378159	0,236067-0,520252	<0,0001	1,046 (0,64-1,452)
Exit-*DBPCFC*	91	73,6	239,58 (329,13)	0,168 (0,319)	28	60,05	167,42 (284,61)	0,065 (0,307)	0,102834	-0,032666 - -0,032666	0,1355	0,3276 (-0,098-0,7532)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1330 sind die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003 aufgeführt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen 134 Werte von 134 Patienten aus der AR101-Gruppe und 35 Werte von 35 Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE Konzentration zur Baseline bei 133,66 kAU/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 399,99 kAU/L und nahm in der Exit-*DBPCFC* auf 239,58 kAU/L wieder ab. Die jeweilige Standardabweichung ist allerdings mit über 300 kAU/L sehr hoch, sodass sich kein Trend ableiten lässt. In der Placebo-Gruppe lag zur Baseline der Mittelwert bei 161,6 kAU/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 202,2 kAU/L und in der Exit-*DBPCFC* bei 167,42 kAU/L. Aufgrund der hohen Standardabweichung von über 200 kAU/L, lässt sich für die Placebo-Gruppe lediglich ein Trend ableiten.

Tabelle 4-1331: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,3	0,582
Alter 12-17 vs. 4-11	20,23	<0,0001
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1331 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen den Altersgruppen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren. Zwischen diesen Altersgruppen liegt ein signifikanter Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p <0,0001).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1332: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	164	83,8	155,55 (202,55)		47	72,7	222,1 (348,23)					
Ende der Dosis-steigerung	136	273	405,54 (602,31)	0,31 (0,356)	43	117,5	254,03 (398,66)	0,096 (0,347)	0,300876	0,184015-0,417737	<0,0001	0,902 (0,544-1,261)
Exit-*DBPCFC*	121	65,5	195,54 (299,06)	0,058 (0,33)	37	122	243,66 (380,28)	0,063 (0,274)	-0,032397	-0,14326--0,14326	0,5646	-0,11 (-0,483-0,262)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Die Tabelle 4-1332 zeigt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen 164 Werte von 164 weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe und 121 Werte von 121 weiblichen Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE Konzentration zur Baseline bei 155,55 kAU/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 405,54 kAU/L und nahm in der Exit-*DBPCFC* auf 195,54 kAU/L wieder ab. Die jeweilige Standardabweichung ist allerdings mit über 200 kAU/L sehr hoch, sodass sich lediglich ein Trend ableiten lässt. In der Placebo-Gruppe lag zur Baseline der Mittelwert bei 161,6 kAU/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 202,2 kAU/L und in der Exit-*DBPCFC* bei 167,42 kAU/L. Aufgrund der hohen Standardabweichung von über 300 kAU/L, lässt sich für die Placebo-Gruppe kein Trend feststellen.

Tabelle 4-1333: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	208	60,65	139,13 (239,43)		76	79,45	184,41 (284,45)					
Ende der Dosis-steigerung	169	182	351,79 (583,26)	0,324 (0,335)	73	119	261,21 (423,94)	0,023 (0,338)	0,21488	0,117427-0,312332	<0,0001	0,611 (0,331-0,891)
Exit-*DBPCFC*	151	52,6	185,48 (277,81)	0,013 (0,32)	67	109	225,53 (296,63)	0,045 (0,191)	-0,005012	-0,095723 - -0,095723	0,9134	-0,016 (-0,304-0,272)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1333 sind die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003 aufgeführt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen 208 Werte von 208 männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe und 76 Werte von 76 männlichen Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zur Baseline lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE Konzentration in der AR101-Gruppe bei 139,13 kAU/L. Dann stieg er bis zum Ende der Dosissteigerung auf 351,79 kAU/L und nahm in der Exit-*DBPCFC* wieder ab und lag auf 185,48 kAU/L.

In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 184,41 kAU/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 261,21 kAU/L und in der Exit-*DBPCFC* bei 225,53 kAU/L. Die jeweilige Standardabweichung ist beiden Gruppen allerdings mit über 200 kAU/L sehr hoch, sodass sich lediglich ein Trend ableiten lässt.

Tabelle 4-1334: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,28	0,5939
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,41	0,2352
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1334 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,2352).

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-1335: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Studie ARC003 für Patienten aus Nordamerika

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	302	80,1	153,71 (234,32)		99	87,2	212,4 (291,75)					
Ende der Dosis-steigerung	249	229,5	406,06 (633,04)	0,338 (0,346)	93	134,5	279,48 (402,39)	0,066(0,37)	0,271942	0,187291-0,356594	<0,0001	0,773 (0,527-1,019)
Exit-	217	63,9	205,11	0,055	82	146,25	242,31	0,051(0,256)	0,004514	-0,073826	0,9098	0,015

DBPCFC			(305,81)	(0,322)			(295,22)			-0,073826		(-0,24-0,27)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1335 zeigt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen 302 Werte von 302 Patienten aus der AR101-Gruppe und 99 Werte von 99 Patienten aus der Placebo-Gruppe aus Nordamerika vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE Konzentration zur Baseline bei 153,71 kAU/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 406,06 kAU/L und nahm in der Exit-*DBPCFC* auf 205,11 kAU/L wieder ab. Die jeweilige Standardabweichung ist allerdings mit über 300 kAU/L so hoch, dass sich kein Trend ableiten lässt. In der Placebo-Gruppe lag zur Baseline der Mittelwert bei 212,4 kAU/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 279,48 kAU/L und in der Exit-*DBPCFC* bei 242,31 kAU/L. Aufgrund der hohen Standardabweichung von über 200 kAU/L, lässt sich für die Placebo-Gruppe lediglich ein Trend feststellen.

Tabelle 4-1336: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	70	38,1	114,68 (168,81)		24	33,7	142,78 (376,05)					
Ende der Dosis-steigerung	56	51,9	241,03 (322,39)	0,221 (0,332)	23	43,2	173,92 (453,01)	0,082 (0,218)	0,139413	-0,010282 -0,289108	0,0675	0,4652 (-0,0256-0,956)
Exit-*DBPCFC*	55	22,7	130,15 (186,06)	-0,03 (0,332)	22	61,95	193,46 (432,08)	0,08 (0,214)	-0,109653	-0,262372 - -0,262372	0,1568	-0,3656 (-0,8634-0,1322)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1336 sind die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003 aufgeführt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Exit-*DBPCFC* dargestellt. In

der Baseline lagen 70 Werte von 70 Patienten aus der AR101-Gruppe und 24 Werte von 24 Patienten aus der Placebo-Gruppe aus Europa vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE Konzentration zur Baseline bei 114,68 kAU/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 241,03 kAU/L und nahm in der Exit-*DBPCFC* auf 130,15 kAU/L wieder ab. Die jeweilige Standardabweichung ist allerdings mit jeweils über 100 kAU/L so hoch, dass sich lediglich ein Trend ableiten lässt. In der Placebo-Gruppe lag zur Baseline der Mittelwert bei 142,78 kAU/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 173,92 kAU/L und in der Exit-*DBPCFC* bei 193,46 kAU/L. Aufgrund der hohen Standardabweichung von über 400 kAU/L, lässt sich für die Placebo-Gruppe kein Trend feststellen.

Tabelle 4-1337: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,29	0,5929
Region Europa vs. Nordamerika	1,81	0,1788
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1337 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen Patienten aus Nordamerika und Europa. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,1788).

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1338: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	259	58,1	136,02 (235,03)		104	72,6	203,16 (325,74)					
Ende der Dosis-steigerung	255	169,5	354,21 (575,19)	0,316 (0,34)	103	115	262,41 (431,35)	0,075 (0,358)	0,240974	0,161515-0,320433	<0,0001	0,701 (0,465-0,936)
Exit-*DBPCFC*	241	55,2	168,63 (252,74)	0,027 (0,318)	94	108,25	237,79 (340,95)	0,058 (0,254)	-0,030518	-0,102884 - -0,102884	0,4074	-0,102 (-0,341-0,138)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-1338 sind die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003 aufgeführt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen 259 Werte von 259 Patienten aus der AR101-Gruppe und 104 Werte von 104 Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Nachbeobachtung vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE Konzentration zur Baseline bei 136,02 kAU/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 354,21 kAU/L und nahm in der Exit-*DBPCFC* auf 168,63 kAU/L wieder ab. Die Standardabweichung ist mit jeweils über 200 kAU/L allerdings sehr hoch, sodass sich lediglich ein Trend ableiten lässt. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 203,16 kAU/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 262,41 kAU/L und in der Exit-*DBPCFC* bei 237,79 kAU/L. Aufgrund der hohen Standardabweichung von jeweils über 300 kAU/L, lässt sich für die Placebo-Gruppe kein Trend feststellen.

Tabelle 4-1339: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	113	100	170,08 (194,48)		19	84,2	174,99 (203,59)					
Ende der Dosis-steigerung	50	266,25	485,62 (663,75)	0,318 (0,38)	13	138,5	227,96 (228,18)	0,022 (0,216)	0,296321	0,075897-0,516745	0,0093	0,8505 (0,2225-1,4785)
Exit-*DBPCFC*	31	219	355,78 (448,07)	0,124 (0,375)	10	160	177,39 (140,31)	0,051 (0,178)	0,072289	-0,177999 - -0,177999	0,5624	0,2178 (-0,4965-0,9322)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (144)

Die Tabelle 4-1339 führt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003 auf. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen 113 Werte von 113 Patienten aus der AR101-Gruppe und 19 Werte von 19 Patienten aus der Placebo-Gruppe ohne Nachbeobachtung vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE Konzentration zur Baseline bei 170,08 kAU/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 485,62 kAU/L und nahm in der Exit-*DBPCFC* auf 355,78 kAU/L wieder ab. Die Standardabweichung ist allerdings insb. zum Ende der Dosissteigerung und zur Exit-*DBPCFC* sehr hoch, sodass sich kein Trend ableiten lässt. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 174,99 kAU/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 227,96 kAU/L und in der Exit-*DBPCFC* bei 177,39 kAU/L. Aufgrund der hohen Standardabweichung von jeweils über 100 kAU/L, lässt sich für die Placebo-Gruppe lediglich ein Trend feststellen.

Tabelle 4-1340: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,29	0,5933
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	1,98	0,1601
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-1340 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen nicht-nachbeobachteten Patienten und nachbeobachteten Patienten. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,1601).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1341: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	198	100	184,79 (269,91)		65	87,2	199,84 (296,77)					
Ende der Dosis-steigerung	154	324	458,47 (659,34)	0,323 (0,32)	60	131	259,2 (358,47)	0,09 (0,41)	0,233694	0,129525-0,337863	<0,0001	0,676 (0,371-0,981)
Exit-*DBPCFC*	131	154,5	243,07 (321,91)	0,065 (0,324)	51	148	255,22 (364,36)	0,096 (0,256)	-0,031598	-0,131468 - -0,131468	0,5332	-0,104 (-0,427-0,22)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Die Tabelle 4-1341 zeigt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen 198 Werte von 198 Patienten aus der AR101-Gruppe und 65 Werte von 65 Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Asthma vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE Konzentration zur Baseline bei 184,79 kAU/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 458,47 kAU/L und nahm in der Exit-*DBPCFC* auf 243,07 kAU/L wieder ab. Die Standardabweichung ist mit jeweils über 200 kAU/L allerdings sehr hoch, sodass sich lediglich ein Trend ableiten lässt. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 199,84 kAU/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 259,2 kAU/L und in der Exit-*DBPCFC* bei 255,22 kAU/L. Aufgrund der hohen Standardabweichung von teilweise über 300 kAU/L, lässt sich für die Placebo-Gruppe kein Trend feststellen.

Tabelle 4-1342: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	174	49,1	102,64 (144,3)		58	69,85	197,66 (325,81)					
Ende der Dosis-steigerung	151	72,9	291,4 (501,34)	0,309 (0,372)	56	100	257,84 (467,79)	0,046 (0,256)	0,262748	0,155643-0,369853	<0,0001	0,765 (0,448-1,083)
Exit-*DBPCFC*	141	36,8	140,61 (241,01)	0,014 (0,326)	53	104,5	209,61 (288,54)	0,019 (0,234)	-0,005089	-0,102413 - -0,102413	0,918	-0,017 (-0,335-0,301)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1342 zeigt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen 174 Werte von 174 Patienten aus der AR101-Gruppe und 58 Werte von 58 Patienten aus der Placebo-Gruppe ohne Asthma vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE Konzentration zur Baseline bei 102,64 kAU/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 291,4 kAU/L und nahm in der Exit-*DBPCFC* auf 140,61 kAU/L wieder ab. Die Standardabweichung ist

insbesondere in den letzten beiden Phasen mit jeweils über 200 kAU/L allerdings sehr hoch, sodass sich lediglich ein Trend ableiten lässt. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 197,66 kAU/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 257,84 kAU/L und in der Exit-*DBPCFC* bei 209,61 kAU/L. Aufgrund der hohen Standardabweichung von jeweils über 200 kAU/L, lässt sich für die Placebo-Gruppe lediglich ein Trend feststellen.

Tabelle 4-1343: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,29	0,5929
Asthma Nein vs. Ja	3,41	0,0655
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1343 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Asthma. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,0655).

Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in der Studie ARC003

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1344: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Studie ARC003 bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	230	0,68	1,384 (2,462)		85	0,63	1,13 (1,354)					
Ende der Dosis-steigerung	200	4,725	7,205 (7,877)	0,794 (0,468)	82	0,625	1,054 (1,11)	0,04 (0,194)	0,753573	0,646905-0,860241	<0,0001	1,856 (1,553-2,16)
Exit-*DBPCFC*	182	6,52	16,024 (26,454)	1,053 (0,579)	76	0,61	1,142 (1,392)	0,029 (0,188)	1,024564	0,88984-1,159288	<0,0001	2,074 (1,748-2,399)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1344 werden die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003 dargestellt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und die Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen Werte von 230 von 230 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 85 von 85 Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zur Baseline bei 1,384 mgA/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 7,205 mgA/L und bis in der Exit-*DBPCFC* auf 16,024 mgA/L. In der Placebo-Gruppe lässt sich dieser durch die Immuntherapie verursachte ansteigende Verlauf nicht erkennen. Zur Baseline lag der Mittelwert bei 1,13 mgA/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 1,054 mgA/L und in der Exit-*DBPCFC* nahezu konstant bei 1,142 mgA/L.

Tabelle 4-1345: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	123	0,44	0,778 (1,01)		31	0,43	1,447 (3,647)					
Ende der Dosis-steigerung	105	3,79	5,683 (6,319)	0,827 (0,463)	34	0,65	1,006 (1,084)	0,114 (0,296)	0,71233	0,534673-0,889987	<0,0001	1,6687 (1,2115-2,126)
Exit-*DBPCFC*	92	4,99	10,529 (15,267)	1,034 (0,559)	28	0,48	0,736 (0,595)	0,035 (0,194)	0,998751	0,768062-1,22944	<0,0001	1,9965 (1,4738-2,5192)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1345 stellt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003 dar. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und die Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen Werte von 123 von 123 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 31 von 31 Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zur Baseline bei 0,778 mgA/L, stieg dann, durch die Immuntherapie bedingt, bis zum Ende der Dosissteigerung auf 5,683 mgA/L und bis in der Exit-*DBPCFC* auf 10,529 mgA/L. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 1,447 mgA/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 5,683 mgA/L und in der Exit-*DBPCFC* nahezu konstant bei 0,736 mgA/L.

Tabelle 4-1346: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Abschlussvisite bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	298,82	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,06	0,8134
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1346 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Abschlussvisite zwischen den Altersgruppen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003. Zwischen diesen Altersgruppen liegt kein signifikanter Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p = 0,8134).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1347: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	153	0,49	1,168 (2,303)		44	0,635	1,076 (1,274)					
Ende der Dosis-steigerung	136	3,58	6,488 (7,62)	0,808 (0,463)	43	0,59	1,142 (1,342)	0,084 (0,306)	0,723825	0,571279-0,87637	<0,0001	1,691 (1,296-2,086)
Exit-*DBPCFC*	121	4,94	11,452 (17,187)	1,023 (0,529)	37	0,49	1,004 (1,181)	0,022 (0,193)	1,000956	0,820344-1,181568	<0,0001	2,128 (1,68-2,577)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Die Tabelle 4-1347 zeigt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und die Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen Werte von 153 von 153 weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe und von 44 von 44 weiblichen Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zur Baseline bei 1,168 mgA/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 6,488 mgA/L und bis in der Exit-*DBPCFC* auf 11,452 mgA/L. In der Placebo-Gruppe lässt sich dieser durch die Immuntherapie verursachte ansteigende Verlauf nicht erkennen. Zur Baseline lag der Mittelwert bei 1,076 mgA/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 1,142 mgA/L und in der Exit-*DBPCFC* nahezu konstant bei 1,004 mgA/L.

Tabelle 4-1348: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	200	0,68	1,176 (1,923)		72	0,58	1,299 (2,611)					
Ende der Dosis-steigerung	169	4,44	6,836 (7,243)	0,802 (0,469)	73	0,65	0,98 (0,93)	0,046 (0,165)	0,756091	0,641814-0,870367	<0,0001	1,88 (1,551-2,21)
Exit-*DBPCFC*	153	6,74	16,335 (27,225)	1,065 (0,604)	67	0,63	1,049 (1,28)	0,035 (0,188)	1,030604	0,878609-1,182598	<0,0001	2,009 (1,659-2,359)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1348 stellt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003 dar. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und die Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen Werte von 153 von 153 männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe und von 44 von 44 männlichen Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zur Baseline bei 1,176 mgA/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 6,836 mgA/L und bis in der Exit-*DBPCFC* auf 16,335 mgA/L. In der

Placebo-Gruppe lässt sich dieser durch die Immuntherapie verursachte ansteigende Verlauf nicht erkennen. Der Mittelwert lag zur Baseline bei 1,299 mgA/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 6,836 mgA/L und in der Exit-*DBPCFC* bei 1,049 mgA/L.

Tabelle 4-1349: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Abschlussvisite zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in der Studie ARC003.

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	299,15	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,42	0,5156
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1349 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Abschlussvisite zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in der Studie ARC003. Zwischen diesen Patientengruppen liegt kein signifikanter Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p = 0,5156).

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-1350: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	284	0,65	1,278 (2,242)		92	0,645	1,333 (2,39)					
Ende der Dosis-steigerung	249	4,67	6,826 (7,386)	0,769 (0,454)	93	0,65	1,08 (1,133)	0,04 (0,225)	0,728808	0,628754-0,828862	<0,0001	1,803 (1,521-2,085)
Exit-*DBPCFC*	219	6,45	14,822 (24,633)	1,012 (0,564)	82	0,585	1,041 (1,242)	0,014 (0,186)	0,997472	0,86833-1,126614	<0,0001	2,034 (1,724-

												2,344)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1350 sind die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003 aufgeführt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und die Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen Werte von 284 von 284 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 92 von 92 Patienten aus der Placebo-Gruppe aus Nordamerika vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zur Baseline bei 1,278 mgA/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 6,826 mgA/L und stieg, durch die Immuntherapie bedingt, bis in der Exit-*DBPCFC* weiter auf 14,822 mgA/L. In der Placebo-Gruppe lässt sich dieser ansteigende Verlauf nicht erkennen. Der Mittelwert lag zur Baseline bei 1,333 mgA/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 1,08 mgA/L und in der Exit-*DBPCFC* nahezu konstant bei 1,041 mgA/L.

Tabelle 4-1351: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	69	0,27	0,742 (1,235)		24	0,35	0,762 (1,122)					
Ende der Dosis-steigerung	56	2,52	6,037 (7,508)	0,959 (0,488)	23	0,59	0,877 (0,947)	0,137 (0,225)	0,821775	0,609834-1,033716	<0,0001	1,9427 (1,3684-2,517)
Exit-*DBPCFC*	55	4,76	11,619 (17,738)	1,184 (0,585)	22	0,44	1,003 (1,26)	0,087 (0,19)	1,096519	0,841696-1,351342	<0,0001	2,1977 (1,5912-2,8042)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1351 zeigt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003 aufgeführt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und die Exit-*DBPCFC* dargestellt. In

der Baseline lagen Werte von 69 von 69 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 24 von 24 Patienten aus der Placebo-Gruppe aus Europa vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zur Baseline bei 0,742 mgA/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 6,037 mgA/L und bis in der Exit-*DBPCFC* auf 11,619 mgA/L. In der Placebo-Gruppe lässt sich dieser, durch die Immuntherapie verursachte Verlauf nicht erkennen. Der Mittelwert lag zur Baseline bei 0,762 mgA/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 6,037 mgA/L und in der Exit-*DBPCFC* bei 1,003 mgA/L.

Tabelle 4-1352: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in der Studie ARC003.

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	303,39	<0,0001
Region Europa vs. Nordamerika	5,08	0,0248
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1352 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in der Studie ARC003 auf. Zwischen diesen Patientengruppen liegt ein signifikanter Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p = 0,0248).

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1353: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	249	0,55	1,133 (2,204)		100	0,545	1,017 (1,297)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	255	4,31	6,84 (7,623)	0,827 (0,475)	103	0,58	1,015 (1,119)	0,068 (0,233)	0,758638	0,659765-0,857512	<0,0001	1,809 (1,539-2,08)
Exit-*DBPCFC*	242	6,34	14,567 (23,944)	1,075 (0,576)	94	0,525	0,982 (1,244)	0,032 (0,185)	1,04329	0,921409-1,165172	<0,0001	2,095 (1,803-2,387)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (144)

Die Tabelle 4-1353 führt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003 auf. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und die Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen Werte von 249 von 249 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 100 von 100 Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Nachbeobachtung vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zur Baseline bei 1,133 mgA/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 6,84 mgA/L und bis in der Exit-*DBPCFC* auf 14,567 mgA/L. In der Placebo-Gruppe war der Verlauf, wegen ausbleibender Immuntherapie, nahezu konstant. Der Mittelwert lag zur Baseline bei 1,017 mgA/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 1,015 mgA/L und in der Exit-*DBPCFC* bei 0,982 mgA/L.

Tabelle 4-1354: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	104	0,71	1,268 (1,807)		16	1,07	2,452 (4,901)					
Ende der Dosis-steigerung	50	4,14	5,869 (6,16)	0,686 (0,396)	13	0,94	1,233 (0,933)	-0,006 (0,165)	0,691854	0,456453-0,927256	<0,0001	1,9422 (1,2152-2,6693)
Exit-*DBPCFC*	32	4,63	11,246 (19,045)	0,819 (0,486)	10	1,28	1,51 (1,151)	0,014 (0,232)	0,804054	0,46186-1,146248	<0,0001	1,8682 (1,0104-2,7259)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-1354 sind die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003 aufgeführt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und die Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen Werte von 104 von 104 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 16 von 16 Patienten aus der Placebo-Gruppe ohne Nachbeobachtung vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zur Baseline bei 1,104 mgA/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 5,869 mgA/L und bis in der Exit-*DBPCFC* auf 11,246 mgA/L. In der Placebo-Gruppe war, wegen ausbleibender Immuntherapie, kein derart steigender Verlauf festzustellen. Der Mittelwert lag zur Baseline bei 2,452 mgA/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 5,869 mgA/L und in der Exit-*DBPCFC* bei 1,51 mgA/L.

Tabelle 4-1355: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	304,57	<0,0001
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	5,52	0,0193
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-1355 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004. Zwischen diesen Patientengruppen liegt ein signifikanter Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p = 0,0193). Diese beiden signifikanten Behandlungseffekte entstehen dadurch, dass nur die Patienten in der Studie ARC004 aufgenommen wurden, welche keine bis wenige Symptome zeigten und die ohne Nachbeobachtung nach der Studie ARC003 nicht weiter behandelt wurden.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1356: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	190	0,68	1,42 (2,582)		61	0,66	1,561 (2,872)					
Ende der Dosis-steigerung	154	4,93	7,539 (8,186)	0,803 (0,442)	60	0,685	1,184 (1,236)	0,052 (0,238)	0,751007	0,630161-0,871853	<0,0001	1,907 (1,552-2,263)
Exit-*DBPCFC*	132	6,5	15,704 (23,968)	1,032 (0,573)	51	0,64	1,107 (1,392)	0,015 (0,186)	1,017205	0,853727-1,180684	<0,0001	2,06 (1,669-

												2,45)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1356 zeigt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und die Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen Werte von 190 von 190 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 61 von 61 Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Asthma vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zur Baseline bei 1,42 mgA/L. Zum Ende der der Dosissteigerung stieg sie auf 7,539 mgA/L und bis in der Exit-*DBPCFC* auf 15,704 mgA/L. In der Placebo-Gruppe war, wegen ausbleibender Immuntherapie, kein derart steigender Verlauf festzustellen. Der Mittelwert lag zur Baseline bei 1,561 mgA/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 1,184 mgA/L und in der Exit-*DBPCFC* bei 1,107 mgA/L.

Tabelle 4-1357: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	163	0,46	0,885 (1,259)		55	0,56	0,831 (0,91)					
Ende der Dosis-steigerung	151	3,63	5,806 (6,418)	0,806 (0,49)	56	0,56	0,885 (0,913)	0,069 (0,217)	0,736982	0,597963-0,876	<0,0001	1,702 (1,342-2,062)
Exit-*DBPCFC*	142	5,655	12,761 (22,889)	1,061 (0,572)	53	0,53	0,962 (1,082)	0,046 (0,192)	1,014861	0,850195-1,179528	<0,0001	2,039 (1,652-2,427)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1357 sind die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003 aufgeführt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und die Exit-*DBPCFC* dargestellt. In

der Baseline lagen Werte von 163 von 163 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 55 von 55 Patienten aus der Placebo-Gruppe ohne Asthma vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zur Baseline bei 0,885 mgA/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 5,806 mgA/L und bis in der Exit-*DBPCFC* auf 12,761 mgA/L. In der Placebo-Gruppe lässt sich dieser, durch die Immuntherapie verursachte Verlauf nicht erkennen. Der Mittelwert lag zur Baseline bei 0,831 mgA/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 5,806 mgA/L und in der Exit-*DBPCFC* bei 0,962 mgA/L.

Tabelle 4-1358: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Asthma aus der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	299,01	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0,31	0,5759
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1358 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in der Studie ARC003. Zwischen diesen Patientengruppen liegt kein signifikanter Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p = 0,5759).

Veränderungen des Quaddeldurchmessers im Pricktest in der Studie ARC003

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1359: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	237	10,5	11,312 (4,678)		89	11,5	12,331 (5,54)					
Ende der Dosis-steigerung	199	7	7,427 (3,55)	-3,722 (4,702)	83	10,5	10,928 (4,681)	-1,428 (5,436)	-2,294511	-3,563213 - -1,02581	0,0004	-0,467 (-0,726- -0,208)
Exit-*DBPCFC*	194	7	6,99 (3,223)	-4,158 (4,7)	84	10,5	11,018 (4,617)	-1,339 (5,488)	-2,818745	-4,092828 - -1,544663	<0,0001	-0,571 (-0,832- -0,311)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1359 werden die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten zwischen 4- 11 Jahren zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003 aufgezeigt. Die Ergebnisse wurden nach der Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Abschlussvisite aufgeteilt und dargestellt. In der Baseline lagen Werte für 237 von 237 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 89 von 89 Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren vor. Im AR101-Arm lag im Mittel ein Quaddeldurchmesser in Höhe von 11,312 mm in dieser Phase vor, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 12,331 mm. Zum Ende der Dosissteigerung sank der Mittelwert des Quaddeldurchmessers in der AR101-Gruppe in dieser Phase auf 7,427 mm, in der Placebo-Gruppe lag er bei 10,928 mm. Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 194/194 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 84/84 Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren vor. Der Mittelwert in der AR101-Gruppe sank hierbei auf 6,99 mm, in der Placebo-Gruppe stieg der Wert auf 11,018 mm.

Tabelle 4-1360: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	134	12,00	13,086 (5,051)		35	12,50	13,529(6,198)					
Ende der Dosis-steigerung	105	8,00	8,357 (3,878)	-4,676 (5,219)	33	13,00	12,712 (4,285)	-1,015 (5,737)	-3,661039	-5,7707--1,551378	0,0008	-0,69 (-1,089--0,29)
Exit-*DBPCFC*	98	8,00	8,434 (3,499)	-4,745 (5,573)	31	13,00	13,823 (7,388)	0,21 (6,23)	-4,954575	-7,292939--2,616212	<0,0001	-0,8708 (-1,2884--0,4531)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1360 stellt die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003 dar. Die Ergebnisdarstellung wurde für der Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Abschlussvisite aufgeteilt. Die Daten von 134/134 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 35/35 Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren lagen in der Baseline vor. In der AR101-Gruppe lag im Mittel ein Quaddeldurchmesser von 13,086 mm in dieser Phase vor, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 13,529 mm. Am Ende der Dosissteigerung lagen von 105/105 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 33/33 Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren die Daten vor. Der Mittelwert der AR101-Gruppe in dieser Phase sank auf 8,357 mm, in der Placebo-Gruppe lag er bei 12,712 mm. In der Abschlussvisite lagen die Daten von 98/98 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 31/31 Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren vor. Der Mittelwert in der AR101-Gruppe lag in dieser Phase bei 8,434 mm, in der Placebo-Gruppe bei 13,823 mm.

Tabelle 4-1361: Vergleich der Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Abschlussvisite (Studie ARC003)

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	35,79	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,000	0,9499
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1361 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den Altersgruppen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren. Zwischen diesen Altersgruppen liegt kein signifikanter Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p = 0,9499).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1362: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	163	11,50	12,144 (4,759)		48	12,50	13,365 (6,039)					
Ende der Dosis-steigerung	132	7,00	7,663 (3,659)	-4,187 (5,24)	42	13,00	12,25 (4,393)	-1,381 (6,538)	-2,806	-4,758689--0,853452	0,0051	-0,506 (-0,858--0,154)
Exit-*DBPCFC*	132	7,50	7,614 (3,198)	-4,179 (4,607)	41	10,00	11,878 (6,667)	-1,707 (6,648)	-2,472	-4,2951--0,649044	0,0082	-0,482 (-0,836--0,127)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

In der Tabelle 4-1362 werden die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den weiblichen Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003 aufgezeigt. Die Ergebnisse wurden für die Baseline, dem Ende der Dosissteigerung und der Abschlussvisite dargestellt. In der Baseline lagen die Daten von 163/163 weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe und von 48/48 weiblichen Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Im AR101-Arm lag in dieser Phase im Mittel ein Quaddeldurchmesser von 12,144 mm vor, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 13,365 mm. Zum Ende der Dosissteigerung lagen von 132/132 weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe und von 42/42 weiblichen Patienten aus der Placebo-Gruppe Daten vor. Der Mittelwert der AR101-Gruppe in dieser Phase sank auf 7,63 mm, in der Placebo-Gruppe auf 12,25 mm. In der Abschlussvisite lagen die Daten von 132/132 weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe und von 41/41 weiblichen Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Der Mittelwert in der AR101-Gruppe lag in dieser Phase bei 7,614 mm, in der Placebo-Gruppe bei 11,878 mm.

Tabelle 4-1363: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	208	11	11,803 (4,986)		76	11,5	12,23 (5,527)					
Ende der Dosis-steigerung	172	7	7,814 (3,717)	-3,951 (4,637)	74	10,5	10,973 (4,718)	-1,27 (4,865)	-2,680311	-3,969079--1,391543	<0,0001	-0,572 (-0,849--0,295)
Exit-*DBPCFC*	160	7	7,359 (3,532)	-4,5 (5,325)	74	11	11,716 (4,974)	-0,486 (5,117)	-4,013514	-5,470621--2,556406	<0,0001	-0,766 (-1,05--0,482)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1363 stellt die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den männlichen der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003 dar. Die Ergebnisse wurden für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Abschlussvisite aufgezeigt. Die Daten von 208/208 männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe und von 76/76 männlichen Patienten aus der Placebo-Gruppe lagen in der Baseline vor. In der AR101-Gruppe lag im Mittel ein Quaddeldurchmesser von 11,803 mm in dieser Phase vor, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 12,23 mm. Am Ende der Dosissteigerung lagen von 172/172 männlichen Patienten

aus dem AR101-Arm und von 74/74 männlichen Patienten aus der Placebo-Gruppe die Daten vor. Der Mittelwert der AR101-Gruppe sank in dieser Phase auf 7,814 mm, in der Placebo-Gruppe auf 10,973 mm. In der Abschlussvisite lagen die Daten von 160/160 männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe und von 74/74 männlichen Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Der Mittelwert in der AR101-Gruppe lag in dieser Phase bei 7,359 mm, in der Placebo-Gruppe stieg er auf 11,716 mm an.

Tabelle 4-1364: Vergleich der Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	35,69	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,03	0,8603
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1364 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den weiblichen und männlichen Patienten. Zwischen diesen Patientengruppen liegt kein signifikanter Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p = 0,8603).

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-1365: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	301	11,5	12,244 (5,172)		100	12,25	13,045 (5,953)					
Ende der Dosis-steigerung	247	7	7,658 (3,825)	-4,386 (5,106)	93	11,5	11,715 (4,734)	-1,39 8(5,698)	-2,988329	-4,251211--1,725448	<0,0001	-0,568 (-0,811--0,326)

Exit-*DBPCFC*	237	7,5	7,605 (3,551)	-4,492 (5,325)	92	11	12,19 (5,984)	-0,864 (5,847)	-3,627395	-4,951468--2,303322	<0,0001	-0,664 (-0,911--0,418)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

In der Tabelle 4-1365 werden die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003 aufgezeigt. Die Ergebnisse wurden für die Baseline, dem Ende der Dosissteigerung und der Abschlussvisite dargestellt. In der Baseline lagen die Daten von 301/301 Patienten aus dem AR101-Arm und von 100/100 Patienten aus dem Placebo-Arm aus Nordamerika vor. In der AR101-Gruppe lag im Mittel ein Quaddeldurchmesser von 12,244 mm in dieser Phase vor, in der Placebo-Gruppe war dieser Wert bei 13,045 mm. Zum Ende der Dosissteigerung lagen von 247/247 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 93/93 Patienten aus der Placebo-Gruppe die Daten vor. Der Mittelwert der AR101-Gruppe in dieser Phase sank auf 7,658 mm, in der Placebo-Gruppe auf 11,715 mm. In der Abschlussvisite lagen die Daten von 237/237 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 92/92 Patienten aus der Placebo-Gruppe aus Nordamerika vor. Der Mittelwert im AR101-Arm lag in dieser Phase bei 7,605 mm, in der Placebo-Gruppe bei 12,19 mm.

Tabelle 4-1366: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	70	10,50	10,70 (3,105)		24	10,50	11,104 (4,479)					
Ende der Dosis-steigerung	57	7,00	8,14 (3,016)	-2,614 (3,578)	23	11,00	10,304 (4,053)	-0,957(4,719)	-1,657513	-3,592071-0,277044	0,092	-0,4267 (-0,9154-0,0619)
Exit-*DBPCFC*	55	6,50	6,909 (2,474)	-3,773 (3,302)	23	10,00	10,109 (3,344)	-1,152(5,247)	-2,620553	-4,581335--0,659772	0,0095	-0,6696 (-1,1675--0,1717)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Die Tabelle 4-1366 stellt die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten aus Europa zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003 dar. Die Ergebnisse wurden für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Abschlussvisite aufgezeigt. Die Daten von 70/70 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 24/24 Patienten aus der Placebo-Gruppe aus Europa lagen in der Baseline vor. In der AR101-Gruppe lag im Mittel ein Quaddeldurchmesser in Höhe von 10,70 mm in dieser Phase vor, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 11,104 mm. Am Ende der Dosissteigerung lagen von 57/57 Patienten aus dem AR101-Arm und von 74/74 Patienten aus der Placebo-Gruppe aus Europa die Daten vor. Der Mittelwert der AR101-Gruppe sank in dieser Phase auf 8,14 mm, in der Placebo-Gruppe auf 10,304 mm. In der Abschlussvisite lagen die Daten von 55/55 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 23/23 Patienten aus der Placebo-Gruppe aus Europa vor. Der Mittelwert in der AR101-Gruppe sank in dieser Phase auf 6,909 mm, in der Placebo-Gruppe lag der Wert bei 10,109 mm an.

Tabelle 4-1367: Vergleich der Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	35,62	<0,0001
Region Europa vs. Nordamerika	0,42	0,519
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1367 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa. Zwischen diesen Patientengruppen liegt kein signifikanter Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p = 0,519).

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1368: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	258	11	11,814 (4,968)		105	11,5	12,443 (6,019)					
Ende der Dosis-steigerung	254	7	7,612 (3,596)	-4,178 (4,849)	103	11	11,267 (4,612)	-1,204 (5,561)	-2,973982	-4,138215--1,809749	<0,0001	-0,589 (-0,822--0,356)
Exit-*DBPCFC*	257	7,5	7,42 (3,421)	-4,393(5,034)	105	10,5	11,79 (5,797)	-0,652 (5,785)	-3,740197	-4,939531--2,540863	<0,0001	-0,713 (-0,946--0,48)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1368 werden die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 zu verschiedenen Zeitpunkten aufgezeigt. Für die Baseline, dem Ende der Dosissteigerung und der Abschlussvisite wurden die Ergebnisse dargestellt. In der Baseline lagen die Daten von 258/258 Patienten aus dem AR101-Arm und von 105/105 Patienten aus dem Placebo-Arm mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 vor. In der AR101-Gruppe lag im Mittel ein Quaddeldurchmesser von 11,814 mm in dieser Phase vor, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 12,443 mm. Zum Ende der Dosissteigerung lagen von 254/254 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 103/103 Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 die Daten vor. Der Mittelwert im AR101-Arm sank in dieser Phase auf 7,612 mm, in der Placebo-Gruppe auf 11,267 mm. In der Abschlussvisite lagen die Daten von 257/257 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 105/105 Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 vor. Der Mittelwert in der AR101-Gruppe lag in dieser Phase bei 7,42 mm, in der Placebo-Gruppe bei 10,79 mm.

Tabelle 4-1369: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	113	11,50	12,27 (4,693)		19	13,00	13,921 (3,645)					
Ende der Dosis-steigerung	50	7,50	8,44 (4,088)	-3,42 (5,151)	13	11,50	12,769 (4,693)	-2,154(5,125)	-1,266154	-4,469717 -1,937409	0,4324	-0,25 (-0,8618-0,3617)
Exit-*DBPCFC*	35	7,50	7,871 (3,09)	-4,086 (4,885)	10	11,00	11,60 (3,143)	-3,75(4,098)	-0,335714	-3,756676 -3,085247	0,8441	-0,0726 (-0,7755-0,6304)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1369 stellt die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC003 dar. Hierbei wurden die Ergebnisse für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Abschlussvisite aufgezeigt. Die Daten von 113/113 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 19/19 Patienten aus der Placebo-Gruppe ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 lagen in der Baseline vor. Im AR101-Arm lag im Mittel ein Quaddeldurchmesser von 12,27 mm in dieser Phase vor, in der Placebo-Gruppe war dieser Wert bei 13,921 mm. Am Ende der Dosissteigerung lagen von 50/50 Patienten aus dem AR101-Arm und von 13/13 Patienten aus der Placebo-Gruppe ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 die Daten vor. Der Mittelwert der AR101-Gruppe sank auf 8,44 mm in dieser Phase, in der Placebo-Gruppe auf 12,769 mm. In der Abschlussvisite lagen die Daten von 35/35 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 10/10 Patienten aus der Placebo-Gruppe ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 vor. Der Mittelwert in der AR101-Gruppe lag in dieser Phase bei 7,871 mm, in der Placebo-Gruppe bei 11,60 mm an.

Tabelle 4-1370: Vergleich der Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	35,83	<0,0001
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,33	0,5674
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1370 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004. Zwischen diesen Patientengruppen liegt in dieser Phase kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,5674).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1371: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	198	11,5	12,275 (4,867)		65	12,5	13,315 (5,69)					
Ende der Dosis-steigerung	150	7,25	8,02 (3,879)	-4,197 (5,212)	60	11,5	11,275 (3,766)	-2,15 (5,779)	-2,046667	-3,666494--0,426839	0,0135	-0,382 (-0,684--0,081)
Exit-*DBPCFC*	145	7,5	7,903 (3,126)	-4,3 (5,316)	58	10,5	12,267 (6,557)	-1,138 (5,513)	-3,162069	-4,807943--1,516195	0,0002	-0,591 (-0,901--0,282)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

In der Tabelle 4-1371 werden die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma zu verschiedenen Zeitpunkten aufgezeigt. Die Ergebnisse wurden für die Baseline, dem Ende der Dosissteigerung und der

Abschlussvisite dargestellt. In der Baseline lagen die Daten von 198/198 Patienten aus der AR101Gruppe und von 65/65 Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Asthma vor. Im AR101-Arm lag in dieser Phase im Mittel ein Quaddeldurchmesser in Höhe von 12,275 mm vor, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 13,315 mm. Zum Ende der Dosissteigerung lagen von 150/150 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 60/60 Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Asthma die Daten vor. Der Mittelwert im AR101-Arm sank in dieser Phase auf 8,02 mm, in der Placebo-Gruppe auf 11,275 mm. In der Abschlussvisite lagen die Daten von 145/145 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 58/58 Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Asthma vor. Der Mittelwert in der AR101-Gruppe lag in dieser Phase bei 7,903 mm, in der Placebo-Gruppe bei 12,267 mm.

Tabelle 4-1372: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	173	11,00	11,584 (4,892)		59	11,00	11,958 (5,743)					
Ende der Dosis-steigerung	154	7,00	7,484 (3,482)	-3,912 (4,585)	56	10,50	11,607 (5,427)	-0,411 (5,086)	-3,50105	-4,9555- -2,046601	<0,0001	-0,745 (-1,059- -0,43)
Exit-*DBPCFC*	147	7,00	7,051 (3,576)	-4,411 (4,702)	57	11,00	11,272 (4,443)	-0,702 (5,948)	-3,709205	-5,273633- -2,144776	<0,0001	-0,734 (-1,048- -0,419)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1372 stellt die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest aus der Studie ARC003 bei den Patienten ohne Asthma zu verschiedenen Zeitpunkten dar. Hierbei wurden die Ergebnisse für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Abschlussvisite aufgezeigt. Die Daten von 173/173 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 59/59 Patienten aus der Placebo-Gruppe ohne Asthma lagen in der Baseline vor. In der AR101-Gruppe lag im Mittel ein Quaddeldurchmesser von 11,584 mm in dieser Phase vor, in der Placebo-Gruppe war dieser Wert bei 11,958 mm. Am Ende der Dosissteigerung lagen von 154/154 Patienten aus dem AR101-Arm und von 56/56 Patienten aus dem Placebo-Arm ohne Asthma die Daten vor. Der Mittelwert der AR101-Gruppe sank auf 7,484 mm in dieser Phase, in der Placebo-Gruppe auf 11,607 mm. In der Abschlussvisite lagen die Daten von 147/147 Patienten aus der AR101-Gruppe

und von 57/57 Patienten aus der Placebo-Gruppe ohne Asthma vor. Der Mittelwert in der AR101-Gruppe lag in dieser Phase bei 7,051 mm, in der Placebo-Gruppe bei 11,27 mm.

Tabelle 4-1373: Vergleich der Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	35,56	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0,01	0,9325
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1373 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Asthma. Zwischen diesen Patientengruppen liegt in dieser Phase kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,9325).

Modulierung des Immunsystems in der Studie ARC004

Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in der Studie ARC004

→Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)

Tabelle 4-1374: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	238	67,25	153,52 (245,72)		238	67,25	153,52 (245,72)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	61	61,9	129,64 (182,53)		21	42,7	223,39 (590,33)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	0,76	0,76 (-)	-0,599 (-)	2	936	936 (1036,6)	-0,02 (0,275)
Exit Visit	59	32	81,463 (150,12)	-0,222 (0,287)	19	12,7	69,858 (136,67)	-0,35 (0,419)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Die Tabelle 4-1374 zeigt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC004. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline aus der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für die Exit-Visite der Studie ARC004 dargestellt. Für die Kohorte 1 lag in der Baseline der Studie ARC003 ein Mittelwert von 129,64 kAU/L (SD = 182,53), für die Kohorte 3A von 223,39 kAU/L (SD = 590,33) vor. Zur Abschlussvisite der Studie ARC004 fiel der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in der Kohorte 1 nach einem Jahr Behandlung in der Studie ARC003 + 28 Wochen auf 81,463 kAU/L (SD = 150,12), in der Kohorte 3A nach ARC003 + 56 Wochen fiel er auf 69,858 kAU/L (SD = 136,67).

Tabelle 4-1375: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	134	70,8	133,66 (178,46)		134	70,8	133,66 (178,46)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	44	90,7	142,43 (198,67)		9	39,3	78,667 (84,919)	
Vorzeitiger Studienabbruch	3	92,7	118,97 (55,752)	0,182 (0,668)	2	34,425	34,425 (42,391)	0,094 (0,11)
Exit Visit	37	44,2	112,7 (159,69)	-0,149 (0,351)	7	32,7	81,83 (106,62)	-0,117 (0,397)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-1375 wird die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in der Altersgruppe 12 - 17 Jahre in der Studie ARC004 dargestellt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline aus der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für die Exit-Visite der Studie ARC004 dargestellt. Für die Kohorte 1 lag in der Baseline der Studie ARC003 ein Mittelwert von 142,43 kAU/L (SD = 198,67), für die Kohorte 3A von 78,667 kAU/L (SD = 84,919) vor. In der Kohorte 1 von Studie ARC004 fiel der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration nach einem Jahr Behandlung in der Studie ARC003 + 28 Wochen auf 112,7 kAU/L (SD = 153,8). In der Kohorte 3A lag dieser Wert zur Abschlussvisite nach ARC003 + 56 Wochen auf 81,83 kAU/L (SD = 106,62).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1376: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei weiblichen Patienten in der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	164	83,8	155,55 (202,55)		164	83,8	155,55 (202,55)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	50	85,75	135 (188,63)		13	48,1	125,74 (148,17)	
Vorzeitiger Studienabbruch	2	46,73	46,73 (65,011)	-0,306 (0,415)	1	4,45	4,45 (-)	0,171 (-)
Exit Visit	44	51,9	95,453 (123,75)	-0,232 (0,325)	12	27,95	76,927 (144,78)	-0,356 (0,345)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Die Tabelle 4-1376 zeigt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration bei weiblichen Patienten in der Studie ARC004. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline aus der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für die Exit-Visite der Studie ARC004 dargestellt. Für die Kohorte 1 lag in der Baseline der Studie ARC003 ein Mittelwert von 135 kAU/L (SD = 188,63), für die Kohorte 3A von 125,74 kAU/L (SD = 148,17) vor. In der Exit-Visite der Studie ARC004 fiel der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in der Kohorte 1 nach einem Jahr Behandlung in der Studie ARC003 + 28 Wochen auf 95,453 kAU/L (SD = 123,75), in der Kohorte 3A nach ARC003 + 56 Wochen fiel er auf 76,927 kAU/L (SD = 144,78).

Tabelle 4-1377: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei männlichen Patienten in der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	208	60,65	139,13 (239,43)		208	60,65	139,13 (239,43)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	55	54,9	116,09 (162,21)		17	16,5	221,45 (653,29)	
Vorzeitiger Studienabbruch	2	132,1	132,1 (71,983)	0,28 (0,914)	3	203	645,47 (889,11)	-0,008 (0,195)
Exit Visit	52	31,65	91,848 (176,48)	-0,162 (0,303)	14	8,265	69,786 (115,77)	-0,229 (0,478)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-1377 wird die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration bei männlichen Patienten in der Studie ARC004 dargestellt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline aus der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für die Exit-Visite der Studie ARC004 dargestellt. Für die Kohorte 1 lag in der Baseline der Studie ARC003 ein Mittelwert von 116,09 kAU/L (SD = 162,21), für die Kohorte 3A von 221,45 kAU/L (SD = 653,29) vor. Zur Abschlussvisite der Studie ARC004 fiel der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in der Kohorte 1 nach einem Jahr Behandlung in der Studie ARC003 + 28 Wochen auf 91,848 kAU/L (SD = 176,48), in der Kohorte 3A nach ARC003 + 56 Wochen fiel er auf 69,786 kAU/L (SD = 115,77).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1378: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei Patienten mit Asthma in der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	198	100	184,79 (269,91)		198	100	184,79 (269,91)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	45	100	174,29 (236,21)		13	155	351,22 (730,55)	
Vorzeitiger Studienabbruch	3	81,2	88,32 (91,328)	-0,013 (0,822)	2	936	936 (1036,6)	-0,02 (0,275)
Exit Visit	41	70,8	129,03 (184,55)	-0,178 (0,287)	11	44,5	110,42 (160,98)	-0,233 (0,443)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Die Tabelle 4-1378 zeigt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration bei Patienten mit Asthma in der Studie ARC004. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline aus der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für die Exit-Visite der Studie ARC004 dargestellt. Für die Kohorte 1 lag in der Baseline der Studie ARC003 ein Mittelwert von 174,29 kAU/L (SD = 236,21), für die Kohorte 3A von 351,22 kAU/L (SD = 730,55) vor. In der Kohorte 1 von Studie ARC004 fiel der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration nach einem Jahr Behandlung in der Studie ARC003 + 28 Wochen auf 129,03 kAU/L (SD = 184,55). In der Kohorte 3A fiel dieser Wert zur Abschlussvisite nach ARC003 + 56 Wochen auf 110,42 kAU/L (SD = 160,98).

Tabelle 4-1379: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei Patienten ohne Asthma in der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	174	49,1	102,64 (144,3)		174	49,1	102,64 (144,3)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	60	49,35	105,53 (138,01)		17	22	49,027 (71,739)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	92,7	92,7 (-)	-0,013 (-)	2	34,425	34,425 (42,391)	0,094 (0,11)
Exit Visit	55	25,7	67,016 (121,3)	-0,206 (0,333)	15	12,7	45,701 (92,36)	-0,328 (0,411)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-1379 wird die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration bei Patienten ohne Asthma in der Studie ARC004 dargestellt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline aus der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für die Exit-Visite der Studie ARC004 dargestellt. Für die Kohorte 1 lag in der Baseline der Studie ARC003 ein Mittelwert von 105,53 kAU/L (SD = 138,01), für die Kohorte 3A von 49,027 kAU/L (SD = 71,739) vor. In der Exit-Visite der Studie ARC004 fiel in der Kohorte 1 der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration nach einem Jahr Behandlung in der Studie ARC003 + 28 Wochen auf 67,016 kAU/L (SD = 121,3), in der Kohorte 3A nach ARC003 + 56 Wochen fiel er auf 45,701 kAU/L (SD = 92,36).

Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in der Studie ARC004

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1380: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	230	0,68	1,384 (2,462)		230	0,68	1,384 (2,462)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	58	0,55	1,092 (2,629)		21	0,65	1,363 (2,553)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	2,72	2,72 (-)	1,355 (-)	2	16,1	16,1 (2,404)	1,468 (0,745)
Exit Visit	53	7,78	11,784 (10,776)	1,168 (0,542)	18	9,705	13,118 (10,369)	1,085 (0,593)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-1380 wird die Veränderung der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC004 dargestellt. Hierbei wurden die Ergebnisse für die Baseline aus der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für die Exit-Visit der Studie ARC004 aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag zur Baseline der Studie ARC003 ein Mittelwert von 1,092 mgA/L (SD = 2,629), in der Kohorte 3A von 1,363 mgA/L (SD = 2,553) vor. In der Abschlussvisite der Studie ARC004 stieg der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in der Kohorte 1 auf 11,784 mgA/L (SD = 10,776), in der Kohorte 3A stieg er auf 13,118 mgA/L (SD = 10,369).

Tabelle 4-1381: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	123	0,44	0,778 (1,01)		123	0,44	0,778 (1,01)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	40	0,5	0,885 (0,984)		9	0,37	0,398 (0,373)	
Vorzeitiger Studienabbruch	2	5,145	5,145 (0,163)	1,312 (0,225)	2	16,195	16,195 (19,523)	1,686 (0,298)
Exit Visit	36	6,875	11,407 (10,386)	1,042 (0,589)	7	12,4	15,586 (10,916)	1,574 (0,429)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Die Tabelle 4-1381 zeigt die Veränderung der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC004. Hierbei wurden die Ergebnisse für die Baseline aus der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für die Exit-Visit der Studie ARC004 aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag zur Baseline der Studie ARC003 ein Mittelwert von 0,885 mgA/L (SD = 0,984) vor. In der Kohorte 3A lag dieser Wert bei 0,398 mgA/L (SD = 1,373) vor. In der Abschlussvisite der Studie ARC004 stieg der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration aufgrund der Immuntherapie in der Kohorte 1 auf 11,407 mgA/L (SD = 10,386) und in der Kohorte 3A auf 15,586 mgA/L (SD = 10,916).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1382: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei weiblichen Patienten in der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	153	0,49	1,168 (2,303)		153	0,49	1,168 (2,303)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	47	0,47	0,774 (0,947)		13	0,37	1,303 (3,113)	
Vorzeitiger Studienabbruch	2	3,99	3,99 (1,796)	1,254 (0,143)	1	2,39	2,39 (-)	1,475 (-)
Exit Visit	40	6,61	10,226 (10,201)	1,11 (0,545)	12	10,945	14,23 (9,691)	1,335 (0,465)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-1382 sind die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration bei weiblichen Patienten in der Studie ARC004 aufgeführt. Hierbei wurden die Ergebnisse für die Baseline aus der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für die Exit-Visit der Studie ARC004 aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag der Mittelwert der mgA/L zur Baseline der Studie ARC003 bei 0,774 mgA/L (SD = 0,947), in der Kohorte 3A lag er bei 1,303 mgA/L (SD = 3,113). In der Abschlussvisite der Studie ARC004 stieg der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in der Kohorte 1 auf 10,226 mgA/L (SD = 10,201), in der Kohorte 3A stieg er auf 14,23 mgA/L (SD = 9,691).

Tabelle 4-1383: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei männlichen Patienten in der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	200	0,675	1,176 (1,923)		200	0,675	1,176 (1,923)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	51	0,59	1,222 (2,78)		17	0,62	0,898 (1,112)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	5,03	5,03 (-)	1,471 (-)	3	17,8	20,733 (8,203)	1,611 (0,583)
Exit Visit	49	9,38	12,779 (10,815)	1,126 (0,58)	13	10	13,421 (11,314)	1,118 (0,684)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-1383 wird die Veränderung der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration bei männlichen Patienten in der Studie ARC004 dargestellt. Hierbei wurden die Ergebnisse für die Baseline aus der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für die Exit-Visit der Studie ARC004 aufgezeigt. In der Studie ARC003 lag in der Kohorte 1 zur Baseline ein Mittelwert von 1,222 mgA/L (SD = 2,78) vor und in der Kohorte 3A von 0,898 mgA/L (SD = 1,112). Zur Abschlussvisite der Studie ARC004 lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in der Kohorte 1 bei 12,779 mgA/L (SD = 10,815), in der Kohorte 3A stieg er auf 13,421 mgA/L (SD = 11,314).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1384: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei Patienten mit Asthma in der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	190	0,68	1,42 (2,582)		190	0,68	1,42 (2,582)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	42	0,63	1,469 (3,08)		13	0,62	1,488 (3,069)	
Vorzeitiger Studienabbruch	2	3,875	3,875 (1,633)	1,413 (0,082)	2	16,1	16,1 (2,404)	1,468 (0,745)
Exit Visit	39	12,2	12,885 (10,376)	1,058 (0,491)	10	19,55	17,295 (9,115)	1,347 (0,422)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-1384 wird die Veränderung der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration bei Patienten mit Asthma in der Studie ARC004 dargestellt. Hierbei wurden die Ergebnisse für die Baseline aus der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für die Exit-Visit der Studie ARC004 aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag zur Baseline der Studie ARC003 ein Mittelwert von 1,469 mgA/L (SD = 3,08), in der Kohorte 3A von 1,488 mgA/L (SD = 3,069) vor. In der Kohorte 1 stieg zur Abschlussvisite der Studie ARC004 der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration auf 12,885 mgA/L und in der Kohorte 3A stieg er auf 17,295 mgA/L (SD = 9,115).

Tabelle 4-1385: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei Patienten ohne Asthma in der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	163	0,46	0,885 (1,259)		163	0,46	0,885 (1,259)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	56	0,355	0,662 (0,714)		17	0,44	0,756 (1,126)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	5,26	5,26 (-)	1,153 (-)	2	16,195	16,195 (19,523)	1,686 (0,298)
Exit Visit	50	6,065	10,653 (10,706)	1,166 (0,611)	15	9,41	11,485 (10,767)	1,139 (0,677)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Die Tabelle 4-1385 stellt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration bei Patienten ohne Asthma in der Studie ARC004 dar. Hierbei wurden die Ergebnisse für die Baseline aus der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für die Exit-Visit der Studie ARC004 aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag zur Baseline der Studie ARC003 ein Mittelwert von 0,662 mgA/L (SD = 0,714), in der Kohorte 3A von 0,756 mgA/L (SD = 1,126) vor. In der Abschlussvisite der Studie ARC004 stieg der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in der Kohorte 1 auf 10,653 mgA/L (SD = 10,706). In der Kohorte 3A stieg dieser Wert auf 11,485 mgA/L (SD = 10,767).

Veränderungen des Quaddeldurchmessers im Pricktest in der Studie ARC004

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1386: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	237	10,5	11,312 (4,678)		237	10,5	11,312 (4,678)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	63	11	11,198 (4,737)		22	10,25	11 (5,08)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	5,5	5,5 (-)	-4 (-)	2	7,5	7,5 (0)	-4,75 (2,475)
Exit Visit	61	6	6,738 (3,276)	-4,525 (5,525)	19	7	6,447 (3,333)	-4,711 (4,86)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-1386 wird die Veränderung des Quaddeldurchmessers bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahre in der Studie ARC004 dargestellt. Hierbei wurden die Ergebnisse für die Baseline aus der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für die Exit-Visit der Studie ARC004 aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag zur Baseline der Studie ARC003 ein Mittelwert von 11,198 mm (SD = 4,737), in der Kohorte 3A von 11 mm (SD = 5,08) vor. In der Abschlussvisite der Studie ARC004 sank der Mittelwert des Quaddeldurchmessers in der Kohorte 1 auf 6,738 mm (SD = 3,276), in der Kohorte 3A sank er auf 6,447 mm (SD = 3,333).

Tabelle 4-1387: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	134	12	13,086 (5,051)		134	12	13,086 (5,051)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	46	11,75	13,217 (4,627)		9	10	12,5 (5,19)	
Vorzeitiger Studienabbruch	3	11	9,667 (3,686)	-4,167 (2,887)	1	3,5	3,5 (-)	-6 (-)
Exit Visit	42	7,75	8,052 (3,334)	-5,162 (5,059)	7	8	8,357 (2,135)	-4,214 (4,309)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Die Tabelle 4-1387 zeigt die Veränderung des Quaddeldurchmessers bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahre in der Studie ARC004. Hierbei wurden die Ergebnisse für die Baseline aus der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für die Exit-Visit der Studie ARC004 aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag zur Baseline der Studie ARC003 ein Mittelwert von 13,217 mm (SD = 4,627) vor. In der Kohorte 3A lag dieser Wert bei 12,5 mm (SD = 5,19) vor. In der Abschlussvisite der Studie ARC004 sank der Mittelwert des Quaddeldurchmessers aufgrund der Immuntherapie in der Kohorte 1 auf 8,052 mm (SD = 3,334) und in der Kohorte 3A auf 8,357 mm (SD = 2,135).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1388: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei weiblichen Patienten in der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	163	11,5	12,144 (4,759)		163	11,5	12,144 (4,759)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	52	11	11,49 (4,48)		14	12,75	12,536 (5,422)	
Vorzeitiger Studienabbruch	2	8,25	8,25 (3,889)	-3,25 (1,061)	0	-	- (-)	- (-)
Exit Visit	49	6,7	6,647 (3,06)	-4,894 (5,174)	12	7	7,417 (2,61)	-5,5 (4,862)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-1388 sind die Veränderungen des Quaddeldurchmessers bei weiblichen Patienten in der Studie ARC004 aufgeführt. Hierbei wurden die Ergebnisse für die Baseline aus der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für die Exit-Visit der Studie ARC004 aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag der Mittelwert der mm zur Baseline der Studie ARC003 bei 11,49 mm (SD = 4,48), in der Kohorte 3A lag er bei 12,536 mm (SD = 5,422). In der Abschlussvisite der Studie ARC004 sank der Mittelwert des Quaddeldurchmessers in der Kohorte 1 auf 6,647 mm (SD = 3,06), in der Kohorte 3A sank er auf 7,417 mm (SD = 2,61).

Tabelle 4-1389: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei männlichen Patienten in der Studie ARC004

	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	208	11	11,803 (4,986)		208	11	11,803 (4,986)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	57	12	12,561 (5,014)		17	10	10,529 (4,735)	
Vorzeitiger Studienabbruch	2	9	9 (4,95)	-5 (3,536)	3	7,5	6,167 (2,309)	-5,167 (1,893)
Exit Visit	54	7,5	7,843 (3,519)	-4,685 (5,502)	14	8	6,571 (3,578)	-3,786 (4,462)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-1389 wird die Veränderung des Quaddeldurchmessers bei männlichen Patienten in der Studie ARC004 dargestellt. Hierbei wurden die Ergebnisse für die Baseline aus der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für die Exit-Visit der Studie ARC004 aufgezeigt. In der Studie ARC003 lag in der Kohorte 1 zur Baseline ein Mittelwert von 12,561 mm (SD = 5,014) vor und in der Kohorte 3A von 10,529 mm (SD = 4,735). Zur Abschlussvisite der Studie ARC004 lag der Mittelwert des Quaddeldurchmessers in der Kohorte 1 bei 7,843 mm (SD = 3,519), in der Kohorte 3A sank er auf 6,571 mm (SD = 3,578).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1390: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei Patienten mit Asthma in der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	198	11,5	12,275 (4,867)		198	11,5	12,275 (4,867)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	47	13	13,234 (4,77)		14	13,5	13,429 (6,361)	
Vorzeitiger Studienabbruch	3	5,5	7,833 (4,041)	-4,667 (2,566)	2	7,5	7,5 (0)	-4,75 (2,475)
Exit Visit	43	7	8,016 (3,712)	-5,309 (5,945)	11	8,5	8,5 (2,398)	-5,864 (4,99)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-1390 wird die Veränderung des Quaddeldurchmessers bei Patienten mit Asthma in der Studie ARC004 dargestellt. Hierbei wurden die Ergebnisse für die Baseline aus der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für die Exit-Visit der Studie ARC004 aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag zur Baseline der Studie ARC003 ein Mittelwert von 13,234 mm (SD = 4,77), in der Kohorte 3A von 13,429 mm (SD = 6,361) vor. In der Kohorte 1 sank zur Abschlussvisite der Studie ARC004 der Mittelwert des Quaddeldurchmessers auf 8,016 mm (SD = 3,712) und in der Kohorte 3A sank er auf 8,5 mm (SD = 2,398).

Tabelle 4-1391: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei Patienten ohne Asthma in der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	173	11	11,584 (4,892)		173	11	11,584 (4,892)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	62	11,25	11,153 (4,618)		17	8,5	9,794 (3,006)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	11	11 (-)	-2,5 (-)	1	3,5	3,5 (-)	-6 (-)
Exit Visit	60	7	6,742 (2,978)	-4,408 (4,847)	15	7	5,833 (3,2)	-3,633 (4,286)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Die Tabelle 4-1391 stellt die Veränderungen des Quaddeldurchmessers bei Patienten ohne Asthma in der Studie ARC004 dar. Hierbei wurden die Ergebnisse für die Baseline aus der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für die Exit-Visit der Studie ARC004 aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag zur Baseline der Studie ARC003 ein Mittelwert von 11,153 mm (SD = 4,618), in der Kohorte 3A von 9,794 mm (SD = 3,006) vor. In der Abschlussvisite der Studie ARC004 sank der Mittelwert des Quaddeldurchmessers in der Kohorte 1 auf 6,742 mm (SD = 2,978). In der Kohorte 3A sank dieser Wert auf 5,833 mm (SD = 3,2).

Modulierung des Immunsystems in der Studie ARC010

Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in der Studie ARC010

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1392: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	93	34	129,19 (223,51)		30	71,4	111,5 (140,63)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	75	46,3	268,35 (447,87)	0,22 (0,309)	24	80,15	157,28 (177,61)	0,091 (0,276)	0,128843	-0,012149 -0,269835	0,0728	0,4322 (-0,0338-0,8982)
Exit-*DBPCFC*	77	34,9	174,3 (336,41)	0,008 (0,341)	25	74,6	145,64 (185,64)	0,041 (0,262)	-0,032452	-0,180689 -0,115785	0,6649	-0,1015 (-0,5552-0,3521)
Vorzeitiger Studien-abbruch	10	474	442,27 (294,36)	0,276 (0,378)					-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1392 zeigt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC010. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen 93 Werte von 93 Patienten aus der AR101-Gruppe und 30 Werte von 30 Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE Konzentration zur Baseline bei 129,19 kAU/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 268,35 kAU/L und nahm in der Exit-*DBPCFC* wieder ab und lag bei 174,3 kAU/L. Die jeweilige Standardabweichung ist allerdings mit über 200 kAU/L sehr hoch, sodass sich ein Trend nur schwer ableiten lässt. In der Placebo-Gruppe lässt sich dieser Verlauf der IgE Werte nicht erkennen. Zur Baseline lag der Mittelwert bei 111,5 kAU/L, zum Ende der Dosissteigerung

bei 157,28 kAU/L und in der Exit-*DBPCFC* bei 145,64 kAU/L. Hier lag die Standardabweichung bei jedem Zeitpunkt bei unter 200 kAU/L, womit sich für die Placebo-Gruppe ein Trend ableiten lässt.

Tabelle 4-1393: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	33	53,1	157,05 (290,74)		13	63,3	119,86 (146,36)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	23	100	344,04 (632,64)	0,453 (0,388)	12	60,4	126,91 (151,91)	0,109 (0,204)	0,343497	0,096497-0,590496	0,008	1,059 (0,3051-1,8129)
Exit-*DBPCFC*	22	85,85	220,33 (431,6)	0,318 (0,41)	12	63,75	150,55 (208,92)	0,078 (0,237)	0,239922	-0,026067 -0,505911	0,0754	0,6947 (-0,0409-1,4304)
Vorzeitiger Studien-abbruch	8	356	380,16 (330,54)	0,503 (0,346)					-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1393 sind die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC010 aufgeführt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen 33 Werte von 33 Patienten aus der AR101-Gruppe und 13 Werte von 13 Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE Konzentration zur Baseline bei 157,05 kAU/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 344,04 kAU/L und nahm in der Exit-*DBPCFC* auf 220,33 kAU/L wieder ab. Die jeweilige Standardabweichung ist allerdings insbesondere in der Exit-*DBPCFC* mit über 400 kAU/L sehr hoch, sodass sich kein Trend ableiten lässt. In der Placebo-Gruppe lag zur Baseline der Mittelwert bei 119,86 kAU/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 126,91 kAU/L

und in der Exit-*DBPCFC* bei 150,55 kAU/L. Aufgrund der hohen Standardabweichung von teilweise über 200 kAU/L, lässt sich für die Placebo-Gruppe lediglich ein Trend ableiten.

Tabelle 4-1394: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	8,31	0,0046
Alter 12-17 vs. 4-11	6,6	0,0114
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1394 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren. Zwischen diesen Altersgruppen liegt ein signifikanter Behandlungseffekt in dieser Phase vor ($p < 0,0114$).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1395: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	61	32,1	108,38 (170,48)		16	73,85	98,643 (121,64)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	42	46,45	231,79 (509,44)	0,224 (0,336)	15	87,1	152,07 (155,81)	0,134 (0,296)	0,090579	-0,107475 -0,288632	0,3631	0,2829 (-0,3128-0,8787)

Exit-*DBPCFC*	43	24,8	146,26 (341,36)	0,052 (0,352)	12	83,35	161,7 (206,44)	0,092 (0,287)	-0,040839	-0,264285 -0,182606	0,7152	-0,1228 (-0,7665-0,521)
Vorzeitiger Studien-abbruch	12	350	393,59 (321,49)	0,208 (0,201)					-	-	-	-
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)												

Die Tabelle 4-1395 zeigt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC010. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen 61 Werte von 61 weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe und 16 Werte von 16 weiblichen Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE Konzentration zur Baseline bei 108,38 kAU/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 231,79 kAU/L und nahm in der Exit-*DBPCFC* mit 146,26 kAU/L wieder ab. Die Standardabweichung ist allerdings insbesondere in der Exit-*DBPCFC* mit über 300 kAU/L sehr hoch, sodass sich kein Trend ableiten lässt. In der Placebo-Gruppe lag zur Baseline der Mittelwert bei 98,643 kAU/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 152,07 kAU/L und in der Exit-*DBPCFC* bei 161,7 kAU/L. Aufgrund der hohen Standardabweichung von bis zu ungefähr 200 kAU/L, lässt sich für die Placebo-Gruppe lediglich ein Trend feststellen.

Tabelle 4-1396: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	65	62,6	162,87 (292,69)		27	45,9	123,14 (152,32)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	56	65,85	326,86 (484,15)	0,309 (0,342)	21	70,7	143,64 (179,77)	0,072 (0,218)	0,237957	0,077141-0,398773	0,0043	0,7711 (0,2506-1,2915)
Exit-*DBPCFC*	56	57,15	213,91 (370,35)	0,092 (0,396)	25	70,4	140,29 (186,51)	0,034 (0,236)	0,057924	-0,113073 -0,22892	0,5019	0,1658 (-0,3104-

												0,6421)
Vorzeitiger Studien-abbruch	6	477,5	456,82 (285,97)	0,703 (0,411)					-	-	-	-
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)												

In der Tabelle 4-1396 sind die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC010 aufgeführt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen 65 Werte von 65 männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe und 27 Werte von 27 männlichen Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zur Baseline lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE Konzentration in der AR101-Gruppe bei 162,87 kAU/L. Dann stieg er bis zum Ende der Dosissteigerung auf 326,86 kAU/L und nahm in der Exit-*DBPCFC* wieder ab und lag auf 213,91 kAU/L. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 123,14 kAU/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 143,64 kAU/L und in der Exit-*DBPCFC* bei 140,29 kAU/L. Im Gegensatz zur AR101-Gruppe liegt die Standardabweichung in der Placebogruppe jeweils über 200 kAU/L, sodass sich hier ein Trend ableiten lässt.

Tabelle 4-1397: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten in der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	7,87	0,0058
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,61	0,4344
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1397 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,4344).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1398: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	55	53,1	135,76 (241,14)		14	100,6	199,19 (183,55)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	41	56,2	306,03 (606,06)	0,236 (0,316)	12	157	232,47 (207,81)	0,067 (0,213)	0,169768	-0,026082 -0,365618	0,0879	0,5823 (-0,0705-1,235)
Exit-*DBPCFC*	39	44,9	207,8 (421,51)	0,049 (0,332)	13	100	208,67 (217,42)	-0,027 (0,282)	0,076163	-0,1299-0,282225	0,4613	0,2425 (-0,387-0,8719)
Vorzeitiger Studien-abbruch	9	446	384,37 (248,94)	0,374 (0,31)					-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1398 zeigt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC010. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen 55 Werte von 55 Patienten aus der AR101-Gruppe und 14 Werte von 14 Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Asthma vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE Konzentration zur Baseline bei 135,76 kAU/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 306,03 kAU/L und nahm in der Exit-*DBPCFC* wieder ab und lag bei 207,8 kAU/L. Die Standardabweichung ist allerdings insbesondere in der Exit-*DBPCFC* mit über 400 kAU/L sehr hoch, sodass sich kein Trend ableiten lässt. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 199,19 kAU/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 232,47 kAU/L und in der Exit-*DBPCFC* bei 208,67 kAU/L. Aufgrund der hohen Standardabweichung von jeweils rund 200 kAU/L, lässt sich für die Placebo-Gruppe lediglich ein Trend feststellen.

Tabelle 4-1399: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	71	34	137,06 (244,36)		29	55,3	72,911 (93,09)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	57	77,4	271,78 (401,54)	0,301 (0,359)	24	62	104,5 (128,66)	0,113 (0,271)	0,188735	0,024412-0,353058	0,025	0,5723 (0,0802-1,0645)
Exit-*DBPCFC*	60	53,1	169,4 (312,53)	0,092 (0,407)	24	56,65	113,96 (169,98)	0,096 (0,228)	-0,004125	-0,180957 -0,172708	0,9631	-0,0115 (-0,491-0,468)
Vorzeitiger Studien-abbruch	9	458	444,97 (362,2)	0,391 (0,436)					-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1399 zeigt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC010. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen 71 Werte von 71 Patienten aus der AR101-Gruppe und 29 Werte von 29 Patienten aus der Placebo-Gruppe ohne Asthma vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE Konzentration zur Baseline bei 137,06 kAU/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 271,78 kAU/L und nahm in der Exit-*DBPCFC* auf 169,4 kAU/L wieder ab. Die Standardabweichung ist insbesondere in den letzten beiden Phasen mit jeweils über 300 kAU/L allerdings sehr hoch, sodass sich kein Trend ableiten lässt. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 72,911 kAU/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 104,5 kAU/L und in der Exit-*DBPCFC* bei 113,96 kAU/L. Aufgrund der hohen Standardabweichung, die in den letzten beiden Phasen bei über 100 kAU/L liegt, lässt sich für die Placebo-Gruppe lediglich ein Trend feststellen.

Tabelle 4-1400: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	7,82	0,006
Asthma Nein vs. Ja	1,1	0,2962
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1400 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Asthma. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,2962).

Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in der Studie ARC010

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1401: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Studie ARC010 bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	91	0,28	0,678 (1,336)		29	0,38	0,78 (1,354)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	75	2,33	4,163 (5,511)	0,725 (0,634)	25	0,51	1,059 (1,492)	0,213 (0,439)	0,512394	0,234845-0,789943	0,0004	0,8749 (0,3957-1,3541)
Exit-*DBPCFC*	76	3,435	5,567 (6,493)	0,889 (0,563)	24	0,57	1,135 (2,175)	0,073 (0,231)	0,815858	0,575941-1,055775	<0,0001	1,6347 (1,1109-2,1586)
Vorzeitiger Studien-abbruch	10	1,31	2,261 (2,099)	0,421 (0,398)					-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1401 werden die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren der Studie ARC010 dargestellt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und die Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen Werte von 91 von 91 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 29 von 29 Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zur Baseline bei 0,678 mgA/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 4,163 mgA/L und bis zum Ende der Erhaltungsphase auf 5,567 mgA/L. In der Placebo-Gruppe lässt sich dieser durch die Immuntherapie verursachte ansteigende Verlauf nicht erkennen. Zur Baseline lag der Mittelwert bei 0,78 mgA/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 1,059 mgA/L und zum Ende der Erhaltungsphase nahezu konstant bei 1,135 mgA/L.

Tabelle 4-1402: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Studie ARC010 bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	33	0,25	0,453 (0,617)		13	0,4	0,898 (1,122)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	23	1,69	3,596 (3,898)	0,762 (0,632)	12	0,395	1,592 (3,322)	0,051 (0,161)	0,710823	0,329471-1,092175	0,0006	1,4194 (0,6318-2,207)
Exit-*DBPCFC*	22	2,85	3,924 (4,422)	0,929 (0,716)	12	0,4	1,054 (1,545)	0,002 (0,273)	0,926691	0,484007-1,369375	0,0002	1,6123 (0,7948-2,4297)
Vorzeitiger Studien-abbruch	8	0,99	1,258 (1,252)	0,511 (0,317)					-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1402 stellt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren der Studie ARC010 dar. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und die Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen Werte von 33 von 33 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 13 von 13 Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zur Baseline bei 0,453 mgA/L, stieg dann, durch die Immuntherapie bedingt, bis zum Ende der Dosissteigerung auf 3,596 mgA/L und bis zum Ende der Erhaltungsphase auf 3,924 mgA/L. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 0,898 mgA/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 1,592 mgA/L und zum Ende der Erhaltungsphase bei 1,054 mgA/L.

Tabelle 4-1403: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Abschlussvisite bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	25,94	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,06	0,8023
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1403 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Abschlussvisite zwischen den Altersgruppen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010. Zwischen diesen Altersgruppen liegt kein signifikanter Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p = 0,8023).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1404: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Studie ARC010 bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	61	0,18	0,425 (0,567)		16	0,385	1,001 (1,76)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	42	1,63	2,54 (3,03)	0,707 (0,541)	15	0,48	1,081 (1,584)	0,109 (0,311)	0,598236	0,299931-0,896541	0,0002	1,2406 (0,6035-1,8777)
Exit-*DBPCFC*	43	1,56	3,542 (4,595)	0,892 (0,604)	11	0,61	1,619 (3,093)	0,038 (0,154)	0,854018	0,482751-1,225285	<0,0001	1,5999 (0,8668-2,333)
Vorzeitiger Studien-abbruch	12	1,07	1,995 (2,002)	0,422 (0,366)					-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1404 zeigt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten bei den weiblichen Patienten der Studie ARC010. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und die Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen Werte von 61 von 61 weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe und von 16 von 16 weiblichen Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zur Baseline bei 0,425 mgA/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 2,54 mgA/L und bis zum Ende der Erhaltungsphase auf 3,542 mgA/L. In der Placebo-Gruppe lässt sich dieser durch die Immuntherapie verursachte ansteigende Verlauf nicht erkennen. Zur Baseline lag der Mittelwert bei 1,001 mgA/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 1,081 mgA/L und zum Ende der Erhaltungsphase nahezu konstant bei 1,619 mgA/L.

Tabelle 4-1405: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Studie ARC010 bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	63	0,33	0,805 (1,557)		26	0,39	0,703 (0,876)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	56	2,415	5,147 (6,102)	0,754 (0,696)	22	0,49	1,335 (2,595)	0,195 (0,419)	0,559394	0,234544-0,884244	0,001	0,9002 (0,3728-1,4276)
Exit-*DBPCFC*	55	4,06	6,493 (6,833)	0,902 (0,595)	25	0,37	0,883 (1,212)	0,054 (0,279)	0,848337	0,593498-1,103177	<0,0001	1,6646 (1,1111-2,2181)
Vorzeitiger Studien-abbruch	6	1,155	1,455 (1,404)	0,564 (0,331)					-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1405 stellt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten bei den männlichen Patienten der Studie ARC010 dar. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und die Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen Werte von 63 von 63 männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe und von 26 von 26 männlichen Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zur Baseline bei 0,805 mgA/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 5,147 mgA/L und bis zum Ende der Erhaltungsphase auf 6,493 mgA/L. In der Placebo-Gruppe lässt sich dieser durch die Immuntherapie verursachte ansteigende Verlauf nicht erkennen. Der Mittelwert lag zur Baseline bei 0,703 mgA/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 1,335 mgA/L und zum Ende der Erhaltungsphase bei 0,883 mgA/L.

Tabelle 4-1406: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Abschlussvisite zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in der Studie ARC010.

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	25,86	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,32	0,5725
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1406 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Abschlussvisite zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in der Studie ARC010. Zwischen diesen Patientengruppen liegt kein signifikanter Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p = 0,5725).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1407: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Studie ARC010 bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	54	0,295	0,755 (1,548)		14	0,39	1,246 (2,029)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	41	2,33	4,73 (5,894)	0,727 (0,633)	12	0,44	2,086 (3,585)	0,102 (0,151)	0,624849	0,252467-0,99723	0,0015	1,1313 (0,4505-1,812)
Exit-*DBPCFC*	39	3,35	6,059 (6,857)	0,824 (0,636)	12	0,395	1,568 (2,98)	0,018 (0,158)	0,806249	0,431262-1,181237	<0,0001	1,461 (0,7516-2,1704)

Vorzeitiger Studien-abbruch	9	1,16	2,069 (2,11)	0,522 (0,317)					-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1407 zeigt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten bei den Patienten mit Asthma der Studie ARC010. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und die Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen Werte von 54 von 54 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 14 von 14 Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Asthma vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zur Baseline bei 0,755 mgA/L. Zum Ende der der Dosissteigerung stieg sie auf 4,73 mgA/L und bis zum Ende der Erhaltungsphase auf 6,059 mgA/L. In der Placebo-Gruppe war, wegen ausbleibender Immuntherapie, kein derart steigender Verlauf festzustellen. Der Mittelwert lag zur Baseline bei 1,246 mgA/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 2,086 mgA/L und zum Ende der Erhaltungsphase bei 1,568 mgA/L.

Tabelle 4-1408: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Studie ARC010 bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	70	0,225	0,513 (0,81)		28	0,375	0,602 (0,582)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	57	2,26	3,526 (4,557)	0,739 (0,635)	25	0,51	0,822 (0,976)	0,187(0,448)	0,551511	0,264749-0,838272	0,0003	0,9584 (0,4513-1,4655)
Exit-*DBPCFC*	59	3,19	4,629 (5,546)	0,949 (0,566)	24	0,57	0,878 (1,209)	0,065(0,281)	0,884472	0,636763-1,132181	<0,0001	1,7945 (1,2302-2,3589)
Vorzeitiger Studien-abbruch	9	1,15	1,561 (1,513)	0,411 (0,395)					-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1408 sind die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten bei den Patienten ohne Asthma der Studie ARC010 aufgeführt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und die Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen Werte von 70 von 70 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 28 von 28 Patienten aus der Placebo-Gruppe ohne Asthma vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zur Baseline bei 0,513 mgA/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 3,526 mgA/L und bis zum Ende der Erhaltungsphase auf 4,629 mgA/L. In der Placebo-Gruppe lässt sich dieser, durch die Immuntherapie verursachte Verlauf nicht erkennen. Der Mittelwert lag zur Baseline bei 0,602 mgA/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 0,822 mgA/L und zum Ende der Erhaltungsphase bei 0,878 mgA/L.

Tabelle 4-1409: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Asthma aus der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	25,83	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0,09	0,7636
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1409 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L in der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in der Studie ARC010. Zwischen diesen Patientengruppen liegt kein signifikanter Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p = 0,7636).

Veränderungen des Quaddeldurchmessers im Pricktest in der Studie ARC010

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1410: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	94	9	10,037 (3,864)		30	9,5	9,967 (3,61)					
Ende der Dosis-steigerung	81	7	7,222 (3,063)	-2,873 (4,993)	27	10,5	10,5 (4,252)	0,815 (5,058)	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	83	6	6,633 (3,341)	-3,512 (4,455)	27	10,5	10,926 (4,316)	1,019 (3,358)	-4,530864	-6,46224--2,599488	0,0052	-1,0856 (-1,5446--0,6266)
Vorzeitiger Studien-abbruch	11	9,5	9,864 (3,436)	0,15 (4,944)	1	10,5	10,5 (-)	-2 (-)				

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1410 werden die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten zwischen 4- 11 Jahren zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC010 aufgezeigt. Die Ergebnisse wurden nach der Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Abschlussvisite aufgeteilt und dargestellt. In der Baseline lagen Werte für 94 von 94 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 30 von 30 Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren vor. Im AR101-Arm lag im Mittel ein Quaddeldurchmesser in Höhe von 10,037 mm in dieser Phase vor, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 9,967 mm. Zum Ende der Dosissteigerung sank der Mittelwert des Quaddeldurchmessers in der AR101-Gruppe in dieser Phase auf 7,222 mm, in der Placebo-Gruppe lag er bei 10,5 mm. Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 83/94 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 27/30 Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren vor. Der Mittelwert in der AR101-Gruppe sank hierbei auf 6,633 mm in der Placebo-Gruppe stieg der Wert auf 10,926 mm.

Tabelle 4-1411: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	34	11,25	10,868 (3,523)		12	11,75	12,875 (5,157)					
Ende der Dosis-steigerung	22	7,25	7,045 (2,38)	-4,238 (3,415)	13	11,5	13,231 (6,327)	0,208 (5,945)	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	24	7	7,646 (3,321)	-3,543 (4,022)	13	9	9,962 (3,425)	-2,833 (6,387)	-0,710145	-3,805132-2,384842	0,0052	-0,1481 (-0,8469-0,5507)
Vorzeitiger Studien-abbruch	8	8,25	10,063 (5,666)	-1,188 (3,348)	0	-	-	- (-)	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1411 stellt die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC010 dar. Die Ergebnisdarstellung wurde für der Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Abschlussvisite aufgeteilt. Die Daten von 34/34 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 12/12 Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren lagen in der Baseline vor. In der AR101-Gruppe lag im Mittel ein Quaddeldurchmesser von 10,868 mm in dieser Phase vor, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 12,875. Zum Ende der Dosissteigerung sank der Mittelwert des Quaddeldurchmessers in der AR101-Gruppe in dieser Phase auf 7,045 mm, in der Placebo-Gruppe lag er bei 13,231 mm. In der Abschlussvisite lagen die Daten von 24/34 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 13/12 Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren vor. Der Mittelwert in der AR101-Gruppe lag in dieser Phase bei 7,646, in der Placebo-Gruppe bei 9,962.

Tabelle 4-1412: Vergleich der Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Abschlussvisite (Studie ARC010)

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	16,5	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	2,09	0,1503
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1412 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den Altersgruppen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren. Zwischen diesen Altersgruppen liegt kein signifikanter Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p = 0,1503).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1413: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	62	10,25	10,597 (4,142)		15	9,5	10,4 (4,429)					
Ende der Dosis-steigerung	46	7,5	7,304 (3,126)	-3,467 (5,796)	15	10,5	10,933 (3,406)	0,179 (6,024)	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	48	6	6,771 (3,268)	-4,064 (4,836)	14	9,5	9,893 (2,683)	-0,346 (4,964)	-3,717676	-6,490071--0,945281	0,0002	-0,7258 (-1,2026--0,249)
Vorzeitiger Studien-abbruch	12	10	10,667 (4,643)	-0,455 (4,321)	1	10,5	10,5 (-)	-2 (-)	-	-	-	-
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)												

In der Tabelle 4-1413 werden die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den weiblichen Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC010 aufgezeigt. Die Ergebnisse wurden für die Baseline, dem Ende der Dosissteigerung und der Abschlussvisite dargestellt. In der Baseline lagen die Daten von 62/62 weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe und von 15/15 weiblichen Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Im AR101-Arm lag in dieser Phase im Mittel ein Quaddeldurchmesser von 10,597 vor, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 10,4. Zum Ende der Dosissteigerung lagen von 46/62 weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe und von 15/15 weiblichen Patienten aus der Placebo-Gruppe Daten vor. Der Mittelwert der AR101-Gruppe in dieser Phase sank auf 7,304 mm, in der Placebo-Gruppe auf 10,933 mm. In der Abschlussvisite lagen die Daten von 48/62 weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe und von 14/15 weiblichen Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Der Mittelwert in der AR101-Gruppe lag in dieser Phase bei 6,771 mm, in der Placebo-Gruppe bei 9,893 mm.

Tabelle 4-1414: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	66	9	9,939 (3,409)		27	10,5	11,019 (4,228)					
Ende der Dosis-steigerung	57	7	7,088 (2,768)	-2,909 (3,658)	25	11	11,66 (5,945)	0,88 (4,919)	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	59	6,5	6,932 (3,438)	-3,07 (3,879)	26	9,5	11 (4,598)	-0,077 (4,77)	-2,993252	-5,086955--0,89955	0,0002	-0,7776 (-1,4073--0,1478)
Vorzeitiger Studien-abbruch	7	7	8,714 (3,85)	-0,429 (4,467)	-	-	-	-	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die stellt die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den männlichen der Studie ARC010 zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC010 dar. Die Ergebnisse wurden für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Abschlussvisite

aufgezeigt. Die Daten von 66/66 männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe und von 27/27 männlichen Patienten aus der Placebo-Gruppe lagen in der Baseline vor. In der AR101-Gruppe lag im Mittel ein Quaddeldurchmesser von 9,939 mm in dieser Phase vor, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 11,019 mm. Zum Ende der Dosissteigerung sank Mittelwert der AR101-Gruppe in dieser Phase auf 7,088 mm, während er in der Placebo-Gruppe auf 11,66 mm anstieg. In der Abschlussvisite lagen die Daten von 59/66 männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe und von 26/27 männlichen Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Der Mittelwert in der AR101-Gruppe lag in dieser Phase bei 6,932 mm, in der Placebo-Gruppe stieg er auf 11 mm an.

Tabelle 4-1415: Vergleich der Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	15,92	0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,13	0,2893
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1415 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den weiblichen und männlichen Patienten. Zwischen diesen Patientengruppen liegt kein signifikanter Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p = 0,2893).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1416: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	55	9	9,955 (3,718)		14	9,75	12,179 (5,472)					
Ende der Dosis-steigerung	40	6,25	6,7 (2,554)	-3,038 (4,525)	12	11,25	12,542 (6,864)	0,667 (5,887)	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	44	6,25	6,739 (3,905)	-3,045 (4,751)	13	10	10,731 (4,376)	-1,654 (5,782)	-1,391608	-4,167201-1,383984	0,0011	-0,2837 (-0,9046-0,3372)
Vorzeitiger Studien-abbruch	9	8,5	9,5 (5,062)	-1,875 (5,89)	0	-	- (-)	- (-)	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-1416 werden die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten aus der Studie ARC010 mit Asthma zu verschiedenen Zeitpunkten aufgezeigt. Die Ergebnisse wurden für die Baseline, dem Ende der Dosissteigerung und der Abschlussvisite dargestellt. In der Baseline lagen die Daten von 55/55 Patienten aus der AR101Gruppe und von 14/14 Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Asthma vor. Im AR101-Arm lag in dieser Phase im Mittel ein Quaddeldurchmesser in Höhe von 9,955 mm vor, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 12,179 mm. Zum Ende der Dosissteigerung sank Mittelwert der AR101-Gruppe auf 6,7 mm und stieg in der Placebo-Gruppe auf 12,542 mm. In der Abschlussvisite lagen die Daten von 44/55 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 13/14 Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Asthma vor. Der Mittelwert in der AR101-Gruppe lag in dieser Phase bei 6,739 mm, in der Placebo-Gruppe bei 10,731 mm.

Tabelle 4-1417: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	73	10	10,486 (3,837)		28	10	10,107 (3,408)					
Ende der Dosis-steigerung	63	7,5	7,492 (3,111)	-3,242 (4,886)	28	11	10,893 (4,193)	0,611 (5,098)	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	63	6	6,944 (2,928)	-3,867 (4,026)	27	9,5	10,556 (3,938)	0,577(4,103)	-4,44359	-6,508034 - -2,379145	0,0011	-1,1104 (-1,5996- -0,6212)
Vorzeitiger Studien-abbruch	10	9,75	10,35 (3,866)	0,7 (1,947)	1	10,5	10,5 (-)	-2 (-)	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1417 stellt die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest aus der Studie ARC010 bei den Patienten ohne Asthma zu verschiedenen Zeitpunkten dar. Hierbei wurden die Ergebnisse für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Abschlussvisite aufgezeigt. Die Daten von 73/73 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 28/28 Patienten aus der Placebo-Gruppe ohne Asthma lagen in der Baseline vor. In der AR101-Gruppe lag im Mittel ein Quaddeldurchmesser von 10,486 mm in dieser Phase vor, in der Placebo-Gruppe war dieser Wert bei 10,107 mm. Am Ende der Dosissteigerung lagen von 63/73 Patienten aus dem AR101-Arm und von 28/28 Patienten aus dem Placebo-Arm ohne Asthma die Daten vor. Der Mittelwert der AR101-Gruppe sank auf 7,492 mm in dieser Phase, in der Placebo-Gruppe stieg er auf 10,893 mm. In der Abschlussvisite lagen die Daten von 63/73 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 27/28 Patienten aus der Placebo-Gruppe ohne Asthma vor. Der Mittelwert in der AR101-Gruppe lag in dieser Phase bei 6,944 mm, in der Placebo-Gruppe bei 10,556 mm.

Tabelle 4-1418: Vergleich der Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	16,12	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0	0,9536
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1418 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Asthma. Zwischen diesen Patientengruppen liegt in dieser Phase kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,9536).

Modulierung des Immunsystems in der Studie ARC007

Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in der Studie ARC007

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1419: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	229	100	181,46 (220,13)		115	89,6	159,94 (211,2)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	184	279,5	461,62 (523,09)	0,332 (0,358)	108	94,4	227,03 (260,34)	0,118 (0,319)	0,214631	0,132513-0,296749	<0,0001	0,626 (0,383-0,869)
Vorzeitiger Studien-abbruch	34	354	531,14(533,31)	0,353 (0,314)	2	317	317 (111,72)	0,347 (0,355)	-	-	-	-
Unscheduled	8	531,5	414,11 (337,67)	0,017 (0,244)	5	162	170,86 (143,62)	0,214 (0,212)	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-1419 zeigt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007. In der Baseline lagen 229 Werte von 229 Patienten aus der AR101-Gruppe und 115 Werte von 115 Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren vor. Im AR101-Arm lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE Konzentration zur Baseline bei 181,46 kAU/L und stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 461,62 kAU/L. Die Standardabweichung lag zum Ende der Dosissteigerung über 500 kAU/L, sodass sich kein Trend abzeichnen lässt. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 159,94 kAU/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 227,03 kAU/L. Hier lag die Standardabweichung

jeweils über 200 kAU/L, sodass sich für die Placebo-Gruppe lediglich ein Trend ableiten lässt. Von 8 Patienten aus dem AR101-Arm und 5 Patienten aus dem Placebo-Arm lagen keine Daten vor.

Tabelle 4-1420: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	111	87	174,8 (277,95)		53	62,2	119,5 (137,83)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	81	375	583,3 (782,93)	0,564 (0,364)	49	71,5	163,76 (190,27)	0,07 (0,194)	0,493762	0,381373-0,606152	<0,0001	1,596 (1,1893-2,0026)
Vorzeitiger Studien-abbruch	25	437	550,89 (531,08)	0,421 (0,326)	1	173	173 (-)	-0,112 (-)	-	-	-	-
Unscheduled	8	498,5	962,29 (1120,8)	0,459 (0,185)	6	47,55	129,17 (156,85)	0,003 (0,157)	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-1420 sind die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 dargestellt. In der Baseline lagen 111 Werte von 111 Patienten aus der AR101-Gruppe und 53 Werte von 53 Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren vor. Im AR101-Arm lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE Konzentration zur Baseline bei 174,8 kAU/L und stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 583,3 kAU/L. Die Standardabweichung lag zum Ende der Dosissteigerung über 700 kAU/L, sodass sich kein Trend abzeichnen lässt. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 119,5 kAU/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 163,76 kAU/L. Angesichts der Standardabweichung von jeweils über 100 kAU/L lässt sich für die Placebo-Gruppe ein Trend ableiten. Von 8 Patienten aus dem AR101-Arm und 6 Patienten aus dem Placebo-Arm lagen keine Daten vor.

Tabelle 4-1421: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	78,93	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	13,07	0,0003
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-1421 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen den Altersgruppen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren. Zwischen diesen Altersgruppen liegt ein signifikanter Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p = 0,0003).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1422: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	119	100	177,49 (253,06)		66	83	133,36 (162,68)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	94	347,5	535,15 (647,88)	0,411 (0,369)	60	81,9	178,71 (209,27)	0,065 (0,2)	0,346241	0,243601-0,448882	<0,0001	1,1085 (0,7618-1,4552)
Vorzeitiger Studien-abbruch	23	356	475,63 (424,26)	0,381 (0,37)	1	396	396 (-)	0,598 (-)	-	-	-	-
Unscheduled	7	717	548,24 (475,17)	0,243 (0,324)	4	46,95	68,85 (64,391)	0,111 (0,306)	-	-	-	-
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)												

Die Tabelle 4-1422 führt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007 auf. In der Baseline lagen 119 Werte von 119 weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe und 66 Werte von 66 weiblichen Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Im AR101-Arm lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE Konzentration zur Baseline bei 177,49 kAU/L und stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 535,15 kAU/L. Ein Trend lässt sich aufgrund der hohen Standardabweichung zum Ende der Dosissteigerung von über 600 kAU/L nicht ableiten. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 133,36 kAU/L und zum Ende der Dosissteigerung bei 178,71 kAU/L. Hier lag die Standardabweichung bei rund 200 kAU/L, sodass sich für die Placebo-Gruppe lediglich ein Trend ableiten lässt. Von 7 Patienten aus dem AR101-Arm und 4 Patienten aus dem Placebo-Arm lagen keine Daten vor.

Tabelle 4-1423: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	217	94,5	181,73 (235,33)		101	80,3	157,33 (209,19)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	171	302	478,84 (597,61)	0,398 (0,379)	97	88,5	224,96 (259,44)	0,127 (0,328)	0,271808	0,181046-0,362571	<0,0001	0,755 (0,497-1,013)
Vorzeitiger Studien-abbruch	36	395	580,32 (586,69)	0,382 (0,285)	2	205,5	205,5 (45,962)	-0,008 (0,147)	-	-	-	-
Unscheduled	7	509	619,55 (857,45)	0,234 (0,318)	4	143,2	183,75 (178,33)	0,106 (0,06)	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-1423 werden die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007 berichtet. In der Baseline lagen 217 Werte von 217 männlichen Patienten aus der AR101-

Gruppe und 101 Werte von 101 männlichen Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Im AR101-Arm lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE Konzentration zur Baseline bei 181,73 kAU/L und stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 478,84 kAU/L. Ein Trend lässt sich aufgrund der hohen Standardabweichung zum Ende der Dosissteigerung von rund 600 kAU/L nicht ableiten. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 157,33 kAU/L und zum Ende der Dosissteigerung bei 224,96 kAU/L. Hier lag die Standardabweichung jeweils über 200 kAU/L, sodass sich für die Placebo-Gruppe lediglich ein Trend ableiten lässt. Von 7 Patienten aus dem AR101-Arm und 4 Patienten aus dem Placebo-Arm lagen keine Daten vor.

Tabelle 4-1424: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten in der Studie ARC007

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	74,25	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,19	0,6649
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-1424 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,6649).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1425: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	176	100	204,6 (272,28)		77	87,6	153,15 (184,24)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	33	405	585,41 (572,63)	303,31 (361,22)	2	317	317 (111,72)	171,5 (176,07)	-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	133	347	554,41 (700,18)	369,32 (588,57)	72	82,25	219,19 (262,49)	68,021 (191,18)	0,297353	0,207412-0,387294	<0,0001	0,914 (0,627-1,201)
Unscheduled	8	531,5	490,56 (452,92)	267,22 (334,56)	2	40	40 (28,991)	-19,15 (16,9)	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-1425 zeigt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC007. In der Baseline lagen 176 Werte von 176 Patienten aus der AR101-Gruppe und 77 Werte von 77 Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Asthma vor. Im AR101-Arm lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE Konzentration zur Baseline bei 204,6 kAU/L und stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 585,41 kAU/L. Ein Trend lässt sich aufgrund der hohen Standardabweichung zum Ende der Dosissteigerung von über 500 kAU/L nicht ableiten. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 153,15 kAU/L und zum Ende der Dosissteigerung bei 317 kAU/L. Hier lag die Standardabweichung jeweils über 100 kAU/L, sodass sich für die Placebo-Gruppe ein Trend ableiten lässt. Von 8 Patienten aus dem AR101-Arm und 2 Patienten aus dem Placebo-Arm lagen keine Daten vor.

Tabelle 4-1426: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	160	87,35	153,42 (199,47)		90	80,9	143,33 (199,3)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	132	279,5	442,79 (512,47)	290,03 (402,99)	85	90,5	197,2 (223,98)	54,085 (153,77)	0,302596	0,197541-0,407652	<0,0001	0,835 (0,537-1,133)
Vorzeitiger Studien-abbruch	26	354	481,25 (469,47)	338,24 (413,62)	1	173	173 (-)	-51 (-)	-	-	-	-
Unscheduled	6	437,5	708,35 (914,91)	334,92 (557,57)	6	106,7	155,07 (150,7)	30,36 (28,09)	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-1426 führt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC007 auf. In der Baseline lagen 160 Werte von 160 Patienten aus der AR101-Gruppe und 90 Werte von 90 Patienten aus der Placebo-Gruppe ohne Asthma vor. Im AR101-Arm lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgE Konzentration zur Baseline bei 153,42 kAU/L und stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 442,79 kAU/L. Aufgrund der hohen Standardabweichung zum Ende der Dosissteigerung von über 500 kAU/L lässt sich kein Trend ableiten. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 143,33 kAU/L und zum Ende der Dosissteigerung bei 197,2 kAU/L. Hier lag die Standardabweichung jeweils bei etwa 200 kAU/L, sodass sich für die Placebo-Gruppe lediglich ein Trend ableiten lässt. Von jeweils 6 Patienten aus dem AR101-Arm und dem Placebo-Arm lagen keine Daten vor.

Tabelle 4-1427: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in der Studie ARC007

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	74,04	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0,02	0,8856
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-1427 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L in der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Asthma. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,8856).

Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in der Studie ARC007

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1428: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	211	0,85	1,693 (2,736)		105	0,88	1,955 (3,632)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	184	6,37	9,037 (8,226)	0,807 (0,394)	107	0,92	1,457 (1,937)	-0,012 (0,162)	0,818478	0,735973-0,900983	<0,0001	2,498 (2,17-2,825)
Vorzeitiger Studien-abbruch	34	2,32	4,016 (5,435)	0,412 (0,311)	2	0,71	0,71 (0,424)	-0,017 (0,121)	-	-	-	-

Unscheduled	8	10,02	11,385 (9,278)	0,62 (0,471)	5	0,54	0,73 (0,665)	0,207 (0,142)	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-1428 werden die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren der Studie ARC007 dargestellt. Die Werte von 211 von 211 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 105 von 105 Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren lagen in der Baseline vor. Im AR101-Arm lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zur Baseline bei 1,693 mgA/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 9,037 mgA/L an. Im Placebo-Arm lässt sich dieser ansteigende Verlauf nicht beobachten. Zur Baseline lag der Mittelwert bei 1,955 mgA/L, zum Ende der Dosissteigerung bei 1,457 mgA/L. Zwischen den beiden Gruppen lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor (p <0,0001).

Tabelle 4-1429: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	100	0,64	1,183 (1,995)		49	0,49	1,076 (1,627)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	80	4,01	5,975 (6,185)	0,845 (0,446)	49	0,52	1,589 (4,297)	0,013 (0,179)	0,831067	0,691318-0,970815	<0,0001	2,2677 (1,794-2,7413)
Vorzeitiger Studien-abbruch	24	2,80	4,171 (4,534)	0,579 (0,445)	1	1,09	1,09 (-)	0,016 (-)	-	-	-	-
Unscheduled	8	4,22	7,604 (9,578)	0,799 (0,612)	6	0,65	0,925 (0,683)	-0,024 (0,158)	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-1429 stellt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren der Studie ARC007 dar. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und die Exit-*DBPCFC* dargestellt. In der Baseline lagen Werte von 100 von 100 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 49 von 49 Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zur Baseline bei 1,183 mgA/L, stieg dann, durch die Immuntherapie bedingt, bis zum Ende der Dosissteigerung auf 5,975 mgA/L. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 1,076 mgA/L und zum Ende der Dosissteigerung bei 1,589 mgA/L. Zwischen der AR101-Gruppe und der Placebo-Gruppe lag ein statistisch signifikanter Effekt vor (p <0,0001).

Tabelle 4-1430: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L zum Ende der Dosissteigerung bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	515,25	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,76	0,3835
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-1430 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L zum Ende der Dosissteigerung zwischen den Altersgruppen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007. Zwischen diesen Altersgruppen liegt kein signifikanter Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p = 0,3835).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1431: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	110	0,69	1,409 (2,172)		60	0,48	1,186 (1,911)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	93	5,93	8,896 (8,814)	0,864 (0,373)	60	0,49	1,228 (1,951)	-0,009 (0,154)	0,872428	0,766701-0,978156	<0,0001	2,8534 (2,3764-3,3303)
Vorzeitiger Studien-abbruch	22	1,89	3,393 (4,431)	0,553 (0,317)	1	0,41	0,41 ()	0,069 (-)	-	-	-	-
Unscheduled	7	5,39	9,613 (10,806)	0,624 (0,503)	4	0,49	0,543 (0,228)	0,096 (0,138)	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-1431 zeigt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten bei den weiblichen Patienten der Studie ARC007. Die Werte von 110 von 110 weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe und von 60 von 60 weiblichen Patienten aus der Placebo-Gruppe lagen in der Baseline vor. Im AR101-Arm lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zur Baseline bei 1,409 mgA/L und stieg dann, durch die Immuntherapie bedingt, bis zum Ende der Dosissteigerung auf 8,896 mgA/L an. Im Placebo-Arm lässt sich dieser ansteigende Verlauf nicht beobachten. Zur Baseline lag der Mittelwert bei 1,186 mgA/L und zum Ende der Dosissteigerung bei 1,228 mgA/L. Zwischen den Gruppen war der Behandlungseffekt statistisch signifikant (p <0,0001).

Tabelle 4-1432: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	197	0,84	1,611 (2,733)		93	1,05	2,004 (3,735)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	171	5,24	7,681 (7,15)	0,793 (0,428)	96	1,00	1,667 (3,329)	-0,001 (0,176)	0,793873	0,699328-0,888418	<0,0001	2,222 (1,894-2,551)
Vorzeitiger Studien-abbruch	36	3,18	4,501 (5,396)	0,436 (0,402)	2	1,05	1,05 (0,057)	-0,043 (0,084)	-	-	-	-
Unscheduled	7	10,80	11,456 (8,822)	0,794 (0,583)	4	0,68	0,813 (0,615)	0,087 (0,244)	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-1432 werden die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten bei den männlichen Patienten der Studie ARC007 berichtet. In der Baseline lagen die Werte von 197 von 197 männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe und von 93 von 93 männlichen Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Im AR101-Arm lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zur Baseline bei 1,611 mgA/L und stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 7,681 mgA/L an. Im Placebo-Arm lässt sich dieser, durch die Immuntherapie verursachte, ansteigende Verlauf nicht beobachten. Zur Baseline lag der Mittelwert bei 2,004 mgA/L und zum Ende der Dosissteigerung bei 1,667 mgA/L. Zwischen den Gruppen lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor (p <0,0001).

Tabelle 4-1433: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L zum Ende der Dosissteigerung zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in der Studie ARC007.

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	517,42	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,28	0,2587
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-1433 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L zum Ende der Dosissteigerung zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in der Studie ARC007. Zwischen diesen Patientengruppen liegt kein signifikanter Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p = 0,2587).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1434: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	162	0,71	1,445 (1,722)		73	0,72	1,644 (2,224)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	132	5,09	7,999 (7,977)	6,28 (7,018)	71	0,91	1,424 (1,733)	-0,26 (0,926)	0,831449	0,730322-0,932576	<0,0001	2,476 (2,088-2,864)
Vorzeitiger Studien-abbruch	32	2,39	3,554 (3,637)	2,053 (2,711)	2	0,71	0,71 (0,424)	-0,105 (0,233)	-	-	-	-

Unscheduled	8	5,46	8,053 (7,268)	6,128 (7,318)	2	0,39	0,385 (0,078)	-0,04 (0,099)	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-1434 führt die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC007 auf. Die Werte von 162 von 162 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 73 von 73 Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Asthma lagen in der Baseline vor. Zur Baseline lag im AR101-Arm der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration bei 1,445 mgA/L. Zum Ende der Dosissteigerung stieg er aufgrund der Immuntherapie auf 7,999 mgA/L an. Im Placebo-Arm ist kein ansteigender Verlauf festzustellen. Zur Baseline lag der Mittelwert bei 1,644 mgA/L und zum Ende der Dosissteigerung bei 1,424 mgA/L. Zwischen den Gruppen lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor (p <0,0001).

Tabelle 4-1435: Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	145	0,76	1,643 (3,227)		80	0,64	1,719 (3,843)		-	-	-	-
Ende der Dosis-steigerung	132	5,89	8,22 (7,611)	6,395 (6,516)	85	0,77	1,56 (3,575)	-0,047 (0,783)	0,814764	0,713722-0,915807	<0,0001	2,367 (1,993-2,741)
Vorzeitiger Studien-abbruch	26	2,46	4,728 (6,382)	3,305 (5,697)	1	1,09	1,0 9(-)	0,04 (-)	-	-	-	-
Unscheduled	6	10,17	13,843 (11,787)	11,638 (10,843)	6	0,70	0,775 (0,491)	0,23 (0,27)	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-1435 werden die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC007 dargestellt. Es lagen 145 Werte von 145 Patienten aus der AR101-Gruppe und 80 von 80 Patienten aus der Placebo-Gruppe ohne Asthma in der Baseline vor. Im AR101-Arm lag der Mittelwert der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration zur Baseline bei 1,643 mgA/L, stieg dann bis zum Ende der Dosissteigerung auf 8,22 mgA/L an. Im Placebo-Arm lässt sich dieser ansteigende Verlauf wegen ausbleibender Immuntherapie nicht beobachten. Zur Baseline lag der Mittelwert bei 1,719 mgA/L und zum Ende der Dosissteigerung bei 1,56 mgA/L. Der Behandlungseffekt war zwischen den beiden Gruppen statistisch signifikant (p <0,0001).

Tabelle 4-1436: Vergleich der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L zum Ende der Dosissteigerung zwischen den Patienten mit und ohne Asthma aus der Studie ARC007

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	515,05	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0,58	0,4462
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-1436 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L zum Ende der Dosissteigerung zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in der Studie ARC007. Zwischen diesen Patientengruppen liegt kein signifikanter Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p = 0,4462).

Veränderungen des Quaddeldurchmessers im Pricktest in der Studie ARC007

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1437: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	226	14	15,788 (6,911)		114	14	15,11 (5,297)					
Ende der Dosis-steigerung	175	8	8,679 (4,754)	-6,682 (6,529)	105	12,5	13,424 (5,946)	-1,59 (6,339)	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	140	7,5	8,489 (5,438)	-7,198 (7,187)	89	12,5	13,449 (6,738)	-1,826 (6,889)	-5,371999	-7,278332 - -3,465666	<0,0001	-0,6884 (-1,0911- -0,2856)
Vorzeitiger Studien-abbruch	34	9,5	10,088 (4,914)	-5,853 (7,624)	2	11,25	11,25 (3,182)	-6,25 (0,354)	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-1437 werden die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten zwischen 4- 11 Jahren zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC007 aufgezeigt. Die Ergebnisse wurden nach der Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Abschlussvisite aufgeteilt und dargestellt. In der Baseline lagen Werte für 226 von 226 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 114 von 114 Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren vor. Im AR101-Arm lag im Mittel ein Quaddeldurchmesser in Höhe von 15,788 mm in dieser Phase vor, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 15,11 mm. Zum Ende der Dosissteigerung sank der Mittelwert des Quaddeldurchmessers in der AR101-Gruppe in dieser Phase auf 8,679 mm, in der Placebo-Gruppe lag er bei 13,424 mm. Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 140/226 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 89/114 Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 4 - 11 Jahren vor. Der Mittelwert in der AR101-Gruppe sank hierbei weiter auf 8,489 mm, während er in der Placebo-Gruppe auf 13,449 mm anstieg.

Tabelle 4-1438: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	111	13	15,03 (6,925)		53	13	14,736 (6,159)					
Ende der Dosis-steigerung	75	8,5	9,167 (4,99)	-5,864 (7,884)	48	12	12,458 (5,488)	-1,745 (5,921)	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	62	8,5	9,048 (4,384)	-6,303 (8,028)	43	11,5	12,913 (5,196)	-1,339 (6,001)	-4,96394	-7,770213 - -2,157667	<0,0001	-0,763 (-1,038- -0,488)
Vorzeitiger Studien-abbruch	25	9,5	11,68 (6,46)	-4,12 (6,629)	1	17,5	17,5 (-)	0 (-)	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-1438 stellt die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC007 dar. Die Ergebnisdarstellung wurde für der Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Abschlussvisite aufgeteilt. Die Daten von 111/111 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 53/53 Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren lagen in der Baseline vor. In der AR101-Gruppe lag im Mittel ein Quaddeldurchmesser von 15,03 mm in dieser Phase vor, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 14,736 mm. Zum Ende der Dosissteigerung sank der Mittelwert des Quaddeldurchmessers in der AR101-Gruppe in dieser Phase auf 9,167 mm, in der Placebo-Gruppe lag er bei 12,458 mm. In der Abschlussvisite lagen die Daten von 62/111 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 43/53 Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren vor. Der Mittelwert in der AR101-Gruppe sank in dieser Phase bei 9,048 mm, in der Placebo-Gruppe stieg er auf 12,913 mm.

Tabelle 4-1439: Vergleich der Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in der Abschlussvisite (Studie ARC007)

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	42,94	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,75	0,3871
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-1439 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den Altersgruppen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren. Zwischen diesen Altersgruppen liegt kein signifikanter Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p = 0,3871).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1440: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	118	13,5	15,452 (6,461)		65	13	14,438 (5,773)					
Ende der Dosis-steigerung	88	8,5	9,446 (4,812)	-6,558 (6,959)	60	11	12,083 (6,059)	-1,788 (6,454)	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	71	8	8,683 (4,47)	-7,233 (6,954)	53	11	12,995 (6,032)	-0,995 (6,11)	-6,237665	-8,807775 - -3,667555	<0,0001	-0,9517 (-1,3299- -0,5736)
Vorzeitiger Studien-abbruch	23	9,5	9,804 (5,178)	-4,652 (8,788)	1	9	9 (-)	-6 (-)	-	-	-	-
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)												

In der Tabelle 4-1440 werden die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den weiblichen Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC007 aufgezeigt. Die Ergebnisse wurden für die Baseline, dem Ende der Dosissteigerung und der Abschlussvisite dargestellt. In der Baseline lagen die Daten von 118/118 weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe und von 65/65 weiblichen Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Im AR101-Arm lag in dieser Phase im Mittel ein Quaddeldurchmesser von 15,452 mm vor, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 14,438 mm. Zum Ende der Dosissteigerung lagen von 88/118 weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe und von 60/65 weiblichen Patienten aus der Placebo-Gruppe Daten vor. In dieser Phase sank der Mittelwert der AR101-Gruppe auf 9,446 mm und in der Placebo-Gruppe auf 12,083 mm. In der Abschlussvisite lagen die Daten von 71/118 weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe und von 53/65 weiblichen Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Der Mittelwert in der AR101-Gruppe lag in dieser Phase bei 8,683 mm, in der Placebo-Gruppe bei 12,995 mm.

Tabelle 4-1441: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	219	13,5	15,584 (7,161)		102	14	15,343 (5,435)					
Ende der Dosis-steigerung	162	7,5	8,488 (4,807)	-6,37 (6,979)	93	13	13,79 (5,567)	-1,543 (6,056)	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	131	7,5	8,649 (5,476)	-6,756 (7,719)	79	12,5	13,462 (6,443)	-2,114 (6,903)	-4,641801	-6,641585 - -2,642018	<0,0001	-0,628 (-0,914- -0,343)
Vorzeitiger Studien-abbruch	36	9,25	11,375 (5,88)	-5,417 (6,115)	2	15,5	15,5 (2,828)	-3,25 (4,596)	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-1441 stellt die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den männlichen der Studie ARC007 zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ARC007 dar. Die Ergebnisse wurden für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der

Abschlussvisite aufgezeigt. Die Daten von 219/219 männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe und von 102/102 männlichen Patienten aus der Placebo-Gruppe lagen in der Baseline vor. In der AR101-Gruppe lag im Mittel ein Quaddeldurchmesser von 15,584 mm in dieser Phase vor, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 15,343 mm. Zum Ende der Dosissteigerung sank der Mittelwert der AR101-Gruppe auf 8,488 mm, während er in der Placebo-Gruppe bei 13,79 mm lag. In der Abschlussvisite lagen die Daten von 131/219 männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe und von 79/102 männlichen Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Der Mittelwert in der AR101-Gruppe lag in dieser Phase bei 8,649 mm, in der Placebo-Gruppe stieg er auf 13,462 mm an.

Tabelle 4-1442: Vergleich der Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	42,96	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,05	0,2893
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-1442 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den weiblichen und männlichen Patienten. Zwischen diesen Patientengruppen liegt kein signifikanter Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p = 0,2893).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1443: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	177	14,5	15,787 (6,55)		76	13	14,671 (5,744)					
Ende der Dosis-steigerung	125	9	9,498 (5,267)	-6,232 (6,742)	69	10,5	12,159 (5,228)	-2,184 (6,025)	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	104	7,5	9,24 (5,719)	-6,378 (6,678)	59	11,5	13 (6,074)	-1,466 (5,909)	-4,912367	-7,211737 - -2,612997	<0,0001	-0,7359 (-1,0495- -0,4223)
Vorzeitiger Studien-abbruch	32	9,5	11,672 (5,97)	-4,094 (5,718)	2	11,25	11,25 (3,182)	-6,25 (0,354)	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-1443 werden die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten aus der Studie ARC007 mit Asthma zu verschiedenen Zeitpunkten aufgezeigt. Die Ergebnisse wurden für die Baseline, dem Ende der Dosissteigerung und der Abschlussvisite dargestellt. In der Baseline lagen die Daten von 177/177 Patienten aus der AR101Gruppe und von 76/76 Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Asthma vor. Im AR101-Arm lag in dieser Phase im Mittel ein Quaddeldurchmesser in Höhe von 15,787 mm vor, in der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 14,671 mm. Zum Ende der Dosissteigerung sank Mittelwert der AR101-Gruppe auf 9,498 mm und in der Placebo-Gruppe auf 12,159 mm. In der Abschlussvisite lagen die Daten von 104/177 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 59/76 Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Asthma vor. Der Mittelwert in der AR101-Gruppe lag in dieser Phase bei 9,24 mm, in der Placebo-Gruppe bei 13 mm.

Tabelle 4-1444: Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	160	12,75	15,263 (7,307)		91	14	15,258 (5,436)					
Ende der Dosis-steigerung	125	7,5	8,152 (4,246)	-6,641 (7,192)	84	13	13,911 (6,16)	-1,196 (6,327)	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	98	7,75	8,046 (4,374)	-7,505 (8,188)	73	12,5	13,497 (6,444)	-1,832 (7,135)	-5,672963	-7,846961 - -3,498965	<0,0001	-0,771 (-1,103- -0,439)
Vorzeitiger Studien-abbruch	27	9,5	9,685 (5,084)	-6,333 (8,613)	1	17,5	17,5 (-)	0 (-)	-	-	-	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-1444 stellt die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest aus der Studie ARC007 bei den Patienten ohne Asthma zu verschiedenen Zeitpunkten dar. Hierbei wurden die Ergebnisse für die Baseline, das Ende der Dosissteigerung und der Abschlussvisite aufgezeigt. Die Daten von 160/160 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 91/91 Patienten aus der Placebo-Gruppe ohne Asthma lagen in der Baseline vor. In der AR101-Gruppe lag im Mittel ein Quaddeldurchmesser von 15,263 mm in dieser Phase vor, in der Placebo-Gruppe war dieser Wert bei 15,258 mm. Am Ende der Dosissteigerung lagen von 125/160 Patienten aus dem AR101-Arm und von 84/91 Patienten aus dem Placebo-Arm ohne Asthma die Daten vor. Der Mittelwert der AR101-Gruppe sank auf 8,152 mm in dieser Phase, in der Placebo-Gruppe stieg er auf 13,911 mm. In der Abschlussvisite lagen die Daten von 98/160 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 73/91 Patienten aus der Placebo-Gruppe ohne Asthma vor. Der Mittelwert in der AR101-Gruppe lag in dieser Phase bei 8,046 mm, in der Placebo-Gruppe bei 13,497 mm.

Tabelle 4-1445: Vergleich der Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	43,01	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	1,12	0,2916
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-1445 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen des Quaddeldurchmessers in mm im Pricktest in der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Asthma. Zwischen diesen Patientengruppen liegt in dieser Phase kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,2916).

4.3.1.3.2.8 Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität - RCT

Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in der Studie ARC003

Die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität wurde mittels FAQLQ - Fragebogen erhoben (Food Allergy related Quality of Life Questionnaire). Der Fragebogen bestand je nach verwendetem Instrument aus mehreren Domänen mit jeweils einzelnen Elementen. Das arithmetische Mittel für die einzelnen Domänen wurde mit den Punktzahlen aller nicht fehlenden Elemente gebildet. Die Punktzahl reichte von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 6 (extreme Beeinträchtigung) und wurde entsprechend mit 1 bis 7 Punkten bewertet. Somit stellt eine Verringerung der Punktzahl eine Verbesserung der Lebensqualität dar.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1446: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	64	4,521	4,436 (1,375)		24	4,521	4,571 (1,26)		-	-	-	-
Early Termination Visit	10	4,271	4,104 (0,774)	-0,351 (0,851)	2	3,042	3,042 (0,589)	-0,479 (0,678)	0,128157	-1,346003 -1,602316	0,8485	0,16996 (-1,36388-1,70381)
Exit-*DBPCFC*	53	4,167	3,949 (1,267)	-0,405 (1,164)	21	3,958	4,061 (1,541)	-0,492 (1,093)	0,087910	-0,51993-0,695751	0,7737	0,078 (-0,4438-0,5998)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1447: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	23 (47,92)	11 (55,00)	0,5945
MID < 0,5	25 (52,08)	9 (45,00)	
Summe	48 (100)	20 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1446 zeigt die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten. In der AR101-Gruppe lag die mittels FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zu Studienbeginn bei 4,436 Punkten (SD: 1,375 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,571 Punkte (SD: 1,26 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 53/64 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 21/24 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die mittels FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zu Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,405 Punkte (SD: 1,164 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,492 Punkte (SD: 1,093 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,774). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-237).

Tabelle 4-1448: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	82	4,188	4,056 (1,221)		32	4,340	4,274 (1,521)		-	-	-	-
Early Termination Visit	14	4,188	4,06 (1,352)	0,077 (1,362)	0	0	()	()				
Exit-*DBPCFC*	60	3,333	3,599 (1,325)	-0,437 (1,128)	30	4,104	4,207 (1,2)	-0,043 (1,302)	-0,393550	-0,927345 -0,140245	0,1464	-0,3345 (-0,7794-0,1104)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1449: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	26 (45,61)	14 (46,67)	0,9254
MID < 0,5	31 (54,39)	16 (53,33)	
Summe	57 (100)	30 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1448 stellt die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dar. In der AR101-Gruppe wurde zu

Studienbeginn im Mittel über FAQLQ eine Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität in Höhe von 4,056 Punkten (SD: 1,221 Punkte) erhoben, in der Placebo-Gruppe lag das Risiko bei einem Mittelwert in Höhe von 4,274 Punkten (SD: 1,521 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 60/82 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 30/32 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die mittels FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zu Studienende in der Gruppe mit AR101-Behandlung im Mittel leicht um -0,437 Punkte (SD: 1,128 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,043 Punkte (SD: 1,302 Punkte). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen lag nicht vor (p = 0,146). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1449).

Tabelle 4-1450: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,98	0,3236
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,4	0,5304
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1450 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,5304).

Tabelle 4-1451: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	43	4,913	4,891 (1,126)		14	5,152	4,980 (0,968)		-	-	-	-
Early Termination Visit	9	5,087	4,512 (1,392)	-0,444 (0,805)	1	6,217	6,217 (-)	1,217 (-)	-1,661836	-3,618980 -0,295309	0,0859	(-)
Exit-*DBPCFC*	32	4,326	4,358 (1,166)	-0,518 (0,914)	12	4,739	4,746 (0,642)	-0,202 (1,100)	-0,316205	-0,980404 -0,347995	0,3420	-0,3348 (-1,0049-0,3354)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1452: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	13 (41,94)	5 (41,67)	0,9872
MID < 0,5	18 (58,06)	7 (58,33)	
Summe	31 (100)	12 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1451 sind die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag die per FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in der AR101-Gruppe im Mittel bei 4,891 Punkten (SD: 1,126 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 4,980 Punkten (SD: 0,968 Punkte).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 32/43 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 12/14 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die über FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,518 Punkte (SD: 0,914 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,202 Punkte (SD: 1,100 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,3420). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-239).

Tabelle 4-1453: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	43	4,348	4,438 (1,189)		15	3,739	3,872 (0,815)		-	-	-	-
Early Termination Visit	7	3,522	3,484 (0,689)	-0,708 (0,596)	1	3,391	3,391 (-)	0,043 (-)	-0,751553	-2,310586 -0,807480	0,2828	(-)
Exit-*DBPCFC*	38	4,152	4,110 (1,186)	-0,372 (0,923)	11	3,261	3,613 (1,101)	-0,451 (0,830)	0,078703	-0,552574 -0,709980	0,8027	0,0892 (-0,5909-0,7693)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1454: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert

MID ≥ 0,5	11 (32,35)	4 (36,36)	1
MID < 0,5	23 (67,65)	7 (63,64)	
Summe	34 (100)	11 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1453 sind die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag die per FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in der AR101-Gruppe im Mittel bei 4,438 Punkten (SD: 1,189 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 3,872 Punkten (SD: 0,815 Punkte).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 38/43 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 11/15 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die über FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,372 Punkte (SD: 0,923 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,451 Punkte (SD: 0,830 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,8027). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte mittels Responderanalyse kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1454).

Tabelle 4-1455: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,28	0,5957
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,05	0,8305
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1455 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,8305).

Tabelle 4-1456: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	105	4,20	3,999 (1,368)		29	4,37	4,103 (1,264)		-	-	-	-
Early Termination Visit	13	3,87	3,701 (1,234)	-0,353 (1,295)	2	5,13	5,133 (1,037)	0,667 (2,593)	-1,019872	-3,430408 -1,390664	0,3748	-0,7605 (-2,2837-0,7628)
Exit-*DBPCFC*	96	3,88	3,887 (1,379)	-0,023 (1,109)	28	4,23	3,953 (1,114)	-0,077 (0,911)	0,053697	-0,42699-0,534384	0,8252	0,0507 (-0,3941-0,4955)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1457: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	29 (33,33)	8 (32,00)	0,9006
MID < 0,5	58 (66,67)	17 (68,00)	
Summe	87 (100)	25 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1456 zeigt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von weiblichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 In der AR101-Gruppe lag die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 3,999 Punkten (SD: 1,368 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 4,103 Punkten (SD: 1,264 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 96/105 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 28/29 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,023 Punkte (SD: 1,109 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,077 Punkte (SD: 0,911 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,8252). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen zeigen (s. Tabelle 4-241).

Tabelle 4-1458: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

Zeitpunkt	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	144	3,70	3,756 (1,358)		58	4,14	4,014 (1,549)		-	-	-	-
Early Termination Visit	28	3,37	3,463 (1,398)	-0,168 (0,646)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	117	3,63	3,677 (1,402)	-0,03 (1,079)	59	4,23	3,926 (1,542)	-0,088 (1,486)	0,057923	-0,340223 -0,456069	0,7743	0,047 (-0,273-0,367)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1459: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	34 (31,78)	16 (27,59)	0,5761
MID < 0,5	73 (68,22)	42 (72,41)	
Summe	107 (100)	58 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1458 zeigt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von männlichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003. In der AR101-Gruppe lag die mittels FAQLQ

über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 3,756 Punkten (SD: 1,358 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 4,014 Punkten (SD: 1,549 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 117/144 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 59/58 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,03 Punkte (SD: 1,079 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,088 Punkte (SD: 1,486 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,7743). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1459).

Tabelle 4-1460: Interaktionstest zur mittels FAQLQ - Parent Form erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,12	0,7335
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0	0,9537
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1460 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der von den Eltern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p = 0,9537).

Tabelle 4-1461: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	38	4,463	4,481 (1,157)		13	4,407	4,333 (1,281)		-	-	-	-
Early Termination Visit	9	4,407	4,128 (1,287)	7 (0,000)	1	4,667	4,667 (-)	0,074 (-)	-0,074074	-2,079199 -1,931051	0,9309	
Exit-*DBPCFC*	31	4,222	3,949 (1,214)	-0,278 (0,816)	12	4,963	4,725 (1,111)	0,495 (0,965)	-0,772569	-1,396567 - -0,148571	0,0167	-0,9228 (-1,6539- -0,1916)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1462: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	12 (44,44)	1 (9,09)	0,0597
MID < 0,5	15 (55,56)	10 (90,91)	
Summe	27 (100)	11 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1461 führt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe

die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bei 4,481 Punkten (SD: 1,157 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,333 Punkte (SD: 1,281 Punkte).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 31/38 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 12/13 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,278 Punkte (SD: 0,816 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei -0,495 Punkten (SD: 0,965 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war ein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,0167). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-243).

Tabelle 4-1463: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	41	4,815	4,623 (1,252)		14	3,870	3,905 (1,172)		-	-	-	-
Early Termination Visit	7	4,481	4,185 (1,409)	-0,048 (0,891)	1	3,444	3,444 (-)	-0,556 (-)	0,507937	-1,821784 -2,837657	0,6129	
Exit-*DBPCFC*	39	4,519	4,644 (0,917)	-0,016 (0,898)	11	4,370	3,902 (1,249)	-0,081 (0,818)	0,065769	-0,576387 -0,707924	0,8372	0,0765 (-0,6312-0,7842)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1464: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	7 (21,21)	2 (20,00)	1
MID < 0,5	26 (78,79)	8 (80,00)	
Summe	33 (100)	10 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1463 führt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bei 4,623 Punkten (SD: 1,252 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 3,905 Punkte (SD: 1,172 Punkte).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 39/41 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 11/14 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,016 Punkte (SD: 0,898 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei -0,081 Punkten (SD: 0,818 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,8372). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1464).

Tabelle 4-1465: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,57	0,1131
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,05	0,8243
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1465 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der von den Eltern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren. Es liegt kein signifikant unterschiedlicher Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p = 0,8243).

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-1466: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei den Patienten aus Nordamerika zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	125	4,208	4,191 (1,353)		49	4,304	4,276 (1,397)		-	-	-	-
Early Termination Visit	21	3,917	3,937 (1,102)	-0,202 (1,154)	2	3,042	3,042 (0,589)	-0,479 (0,678)	0,277190	-1,478978 -2,033358	0,7454	0,2561 (-1,1995-1,7116)
Exit-*DBPCFC*	96	3,688	3,758 (1,302)	-0,39 (1,159)	44	4,042	4,117 (1,348)	-0,128 (1,257)	-0,262780	-0,695491 -0,169932	0,2318	-0,2222 (-0,5831-0,1387)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1467: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten aus Nordamerika im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	41 (45,05)	21 (47,73)	0,7703
MID < 0,5	50 (54,95)	23 (52,27)	
Summe	91 (100)	44 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1466 zeigt die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten aus Nordamerika zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten. In der AR101-Gruppe lag die mittels FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zu Studienbeginn bei 4,191 Punkten (SD: 1,353 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,276 Punkte (SD: 1,397 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 96/125 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 44/49 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die mittels FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zu Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,39 Punkte (SD: 1,159), in der Placebo-Gruppe um -0,128 Punkte (SD: 1,257 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,2318). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte mittels Responderanalyse kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1467).

Tabelle 4-1468: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei den Patienten aus Europa zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	21	4,500	4,41 (0,925)		7	5,417	5,28 (1,27)		-	-	-	-
Early Termination Visit	3	4,792	5,069 (0,867)	0,653 (1,358)	0	0,000	()	()				
Exit-*DBPCFC*	17	3,174	3,79 (1,352)	-0,629 (1,014)	7	4,000	4,333 (1,358)	-0,924 (0,778)	0,294367	-0,684159 -1,272893	0,5353	0,3251 (-0,6366-1,2867)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1469: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten aus Europa im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	8 (57,14)	4 (66,67)	0,6903
MID < 0,5	6 (42,86)	2 (33,33)	
Summe	14 (100)	6 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1468 stellt die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten aus Europa zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dar. In der AR101-Gruppe wurde zu Studienbeginn im Mittel über FAQLQ eine Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität in Höhe von 4,41 Punkten (SD: 0,925 Punkte) erhoben, in der Placebo-Gruppe lag das Risiko bei einem Mittelwert in Höhe von 5,28 Punkten (SD: 1,27 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 17/21 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 7/7 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die mittels FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zu Studienende in der Gruppe mit AR101-Behandlung im Mittel leicht um -0,629 Punkte (SD: 1,014 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,924 Punkte (SD: 0,778 Punkte). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen lag nicht vor (p = 0,5353). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen zeigen (s. Tabelle 4-1469).

Tabelle 4-1470: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,99	0,3218
Region Europa vs. Nordamerika	2,13	0,1463
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1470 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 8 - 12 Jahren. Zwischen diesen regionalen Gruppen liegt kein signifikanter Behandlungsunterschied vor (p = 0,1463).

Tabelle 4-1471: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei den Patienten aus Nordamerika zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	71	4,739	4,758 (1,149)		27	4,391	4,335 (1,040)		-	-	-	-
Early Termination Visit	13	3,609	3,900 (1,287)	-0,682 (0,634)	2	4,804	4,804 (1,998)	0,630 (0,830)	-1,312709	-2,381091 - -0,244327	0,0198	-2,1657 (-3,8441- -0,4874)
Exit-*DBPCFC*	56	4,239	4,274 (1,255)	-0,481 (0,929)	21	4,174	4,147 (1,077)	-0,296 (1,000)	-0,184704	-0,670990 -0,301581	0,4515	-0,1973 (-0,7024- 0,3077)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1472: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten aus Nordamerika im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	21 (38,89)	8 (38,1)	0,9495
MID < 0,5	33 (61,11)	13 (61,9)	
Summe	54 (100)	21 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1471 sind die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten aus Nordamerika zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag die per FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in der AR101-Gruppe im Mittel bei 4,758 Punkten (SD: 1,149 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 4,335 Punkten (SD: 1,040 Punkte).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 56/71 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 21/27 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die über FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,481 Punkte (SD: 0,929 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,296 Punkte (SD: 1,000 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,4515). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1472).

Tabelle 4-1473: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei den Patienten aus Europa zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	15	4,391	4,217 (1,226)		2	5,384	5,384 (0,421)		-	-	-	-
Early Termination Visit	3	5,087	4,768 (0,629)	-0,029 (0,930)	0	0,00	()	()		-	-	(-)
Exit-*DBPCFC*	14	4,239	4,019 (0,780)	-0,249 (0,856)	2	4,804	4,804 (0,215)	-0,580 (0,636)	0,331028	-1,087781 -1,749836	0,6177	0,4291 (-1,0865-1,9448)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1474: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten aus Europa im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert

MID ≥ 0,5	3 (27,27)	1 (50,00)	0,5218
MID < 0,5	8 (72,73)	1 (50,00)	
Summe	11 (100)	2 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1473 sind die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten aus Europa zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag die per FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in der AR101-Gruppe im Mittel bei 4,217 Punkten (SD: 1,226 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 5,384 Punkten (SD: 0,421 Punkte).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 14/15 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 2/2 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die über FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,249 Punkte (SD: 0,856 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,580 Punkte (SD: 0,636 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,6177). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1474).

Tabelle 4-1475: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,28	0,5958
Region Europa vs. Nordamerika	0,27	0,6068
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1475 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,6068).

Tabelle 4-1476: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der nordamerikanischen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	220	3,833	3,874 (1,366)		72	4,383	4,120 (1,430)		-	-	-	-
Early Termination Visit	37	3,333	3,472 (1,333)	-0,239 (0,883)	2	5,133	5,133 (1,037)	0,667 (2,593)	-0,906054	-2,338054 -0,525946	0,2076	-0,9578 (-2.3979-0,4823)
Exit-*DBPCFC*	175	3,833	3,814 (1,393)	-0,050 (1,105)	68	4,250	3,983 (1,352)	-0,109 (1,402)	0,058565	-0,279808 -0,396938	0,7334	0,049 (-0,232-0,330)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1477: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten aus Nordamerika im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	58 (34,12)	20 (29,41)	0,4847
MID < 0,5	112 (65,88)	48 (70,59)	
Summe	170 (100)	68 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1476 zeigt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von nordamerikanischen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003. In der AR101-Gruppe lag die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 3,874 Punkten (SD: 1,366 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 4,120 Punkten (SD: 1,430 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 175/220 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 68/72 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,050 Punkte (SD: 1,105 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,109 Punkte (SD: 1,402 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,7334). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1477).

Tabelle 4-1478: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten aus Europa zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	29	3,731	3,737 (1,366)		15	3,962	3,679 (1,559)		-	-	-	-
Early Termination Visit	4	4,433	4,150 (1,404)	-0,056 (1,051)	0	0,00	()	()				
Exit-*DBPCFC*	38	3,682	3,576 (1,391)	0,138 (0,979)	19	3,900	3,763 (1,635)	0,025 (0,992)	0,113462	-0,542561 -0,769484	0,7280	0,1184 (-0,5272-0,7641)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1479: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten aus Europa im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	5 (20,83)	4 (26,67)	0,711
MID < 0,5	19 (79,17)	11 (73,33)	
Summe	24 (100)	15 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1478 zeigt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von europäischen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003. In der AR101-Gruppe lag die mittels FAQLQ

über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 3,737 Punkten (SD: 1,366 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 3,679 Punkten (SD: 1,559 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 38/29 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 19/15 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verschlechterte sich die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bis zum Studienende im Mittel leicht um 0,138 Punkte (SD: 0,979 Punkte). In der Placebo-Gruppe lag die Verschlechterung im Mittel bei 0,025 Punkten (SD: 0,992 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen ($p = 0,7280$). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von $\geq 0,5$ konnte mittels Responderanalyse kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1479).

Tabelle 4-1480: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,14	0,7071
Region Europa vs. Nordamerika	0,69	0,4075
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1480 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der von den Eltern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 4 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor ($p = 0,4075$).

Tabelle 4-1481: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten aus Nordamerika zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	69	4,889	4,642 (1,208)		26	4,333	4,135 (1,238)		-	-	-	-
Early Termination Visit	13	4,481	4,225 (1,392)	-0,148 (0,789)	2	4,056	4,056 (0,864)	-0,241 (0,445)	0,092593	-1,181802 -1,366987	0,8768	0,1306 (-1,3672-1,6284)
Exit-*DBPCFC*	56	4,500	4,438 (1,084)	-0,167 (0,859)	21	4,556	4,302 (1,275)	0,154 (0,894)	-0,320290	-0,774610 -0,134031	0,1642	-0,3741 (-0,8920-0,1439)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1482: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten aus Nordamerika im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	17 (32,08)	3 (15,00)	0,1446
MID < 0,5	36 (67,92)	17 (85,00)	
Summe	53 (100)	20 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1481 führt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von nordamerikanischen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 auf. Zu Studienbeginn lag In der

AR101-Gruppe die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bei 4,642 Punkten (SD: 1,208 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,135 Punkte (SD: 1,138 Punkte).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 56/69 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 21/26 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,167 Punkte (SD: 0,859 Punkte) festzustellen. In der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei 0,154 Punkten (SD: 0,894 Punkte), was eine Verschlechterung darstellt. Der Unterschied war zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant (p = 0,1642). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen zeigen (s. Tabelle 4-1482).

Tabelle 4-1483: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten aus Europa zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	10	3,815	3,952 (1,017)		1	3,481	3,481 (-)		-	-	-	-
Early Termination Visit	3	3,444	3,840 (0,884)	0,722 (0,393)	0	0,00	()	()				
Exit-*DBPCFC*	14	3,981	3,929 (1,141)	0,116 (0,941)	2	4,648	4,648 (0,550)	1,556 (-)	-1,439153	-3,901872 -1,023565	0,2027	

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1484: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten aus Europa im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs.

			Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	2 (28,57)	0 (0,00)	1
MID < 0,5	5 (71,43)	1 (100)	
Summe	7 (100)	1 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1483 führt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von europäischen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bei 3,952 Punkten (SD: 1,017 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 3,481 Punkte.

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 14/10 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 2/1 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verschlechterung von 0,116 Punkte (SD: 0,941 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei 1,556 Punkten. Zwischen den beiden Gruppen war ein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,2027). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1484).

Tabelle 4-1485: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,55	0,1143
Region Europa vs. Nordamerika	1,75	0,1904
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1485 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der von den Eltern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,1904).

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1486: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten mit Nachbeobachtung zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	101	4,250	4,223 (1,325)		47	4,458	4,519 (1,398)		-	-	-	-
Early Termination Visit	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	99	3,583	3,749 (1,267)	-0,428 (1,195)	46	4,104	4,275 (1,322)	-0,231 (1,249)	-0,197246	-0,630478 -0,235986	0,3695	-0,1638 (-0,5182-0,1907)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1487: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Nachbeobachtung im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	43 (46,74)	23 (50)	0,7177
MID < 0,5	49 (53,26)	23 (50)	
Summe	92 (100)	46 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1486 zeigt die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei nachbeobachteten Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten. In der AR101-Gruppe lag die mittels FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zu Studienbeginn bei 4,223 Punkten (SD: 1,325 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,519 Punkte (SD: 1,398 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 99/101 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 46/47 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die mittels FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zu Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,428 Punkte (SD: 1,195 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,231 Punkte (SD: 1,249 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,3695). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1487).

Tabelle 4-1488: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten ohne Nachbeobachtung zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	45	4,167	4,223 (1,256)		9	4,125	3,787 (1,391)		-	-	-	-
Early Termination Visit	24	4,271	4,078 (1,126)	-0,09 (1,185)	2	3,042	3,042 (0,589)	-0,479 (0,678)	0,388680	-1,392324 -2,169684	0,6559	0,347 (-1,1011-1,7951)
Exit-*DBPCFC*	14	4,208	3,863 (1,593)	-0,381 (0,639)	5	3,042	2,967 (0,892)	-0,135 (1,169)	-0,245994	-1,190219 -0,698232	0,5869	-0,338 (-1,4644-0,7884)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1489: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Nachbeobachtung im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	6 (46,15)	2 (50)	0,8928
MID < 0,5	7 (53,85)	2 (50)	
Summe	13 (100)	4 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1488 stellt die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei nicht nachbeobachteten Patienten 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dar. In der AR101-Gruppe wurde zu Studienbeginn im Mittel über FAQLQ eine Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität in Höhe von 4,223 Punkten (SD: 1,256Punkte) erhoben, in der Placebo-Gruppe lag das Risiko bei einem Mittelwert in Höhe von 3,787 Punkten (SD: 1,391 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 14/45 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 5/9 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die mittels FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zu Studienende in der Gruppe mit AR101-Behandlung im Mittel leicht um -0,381 Punkte (SD: 0,639 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,135 Punkte (SD: 1,169 Punkte). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen lag nicht vor (p = 0,5869). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1489).

Tabelle 4-1490: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,97	0,3264
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,04	0,8475
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1490 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung im Alter von 8 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,8475).

Tabelle 4-1491: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten mit Nachbeobachtung zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	57	4,609	4,592 (1,221)		23	4,522	4,463 (1,011)		-	-	-	-
Early Termination Visit	0	0,00	()	()	0	0,00	()	()	-	-	0	(-)
Exit-*DBPCFC*	59	4,261	4,249 (1,198)	-0,344 (0,895)	21	4,174	4,230 (1,069)	-0,228 (0,957)	-0,115801	-0,580521 -0,348919	0,6211	-0,1287 (-0,6306-0,3732)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1492: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	18 (32,14)	7 (33,33)	0,9209
MID < 0,5	38 (67,86)	14 (66,67)	
Summe	56 (100)	21 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1491 sind die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei nachbeobachteten Patienten 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag die per FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in der AR101-Gruppe im Mittel bei 4,592 Punkten (SD: 1,221 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 4,463 Punkten (SD: 1,011 Punkte).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 59/57 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 21/23 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die über FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,344 Punkte (SD: 0,895 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,228 Punkte (SD: 0,957 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,6211). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte mittels Responderanalyse kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1492).

Tabelle 4-1493: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten ohne Nachbeobachtung zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	29	4,783	4,806 (1,080)		6	4,413	4,193 (1,226)		-	-	-	-
Early Termination Visit	16	3,848	4,062 (1,225)	-0,560 (0,711)	2	4,804	4,804 (1,998)	0,630 (0,830)	-1,190217	-2,333989 - -0,046446	0,0424	-1,7549 (-3,3327- -0,1770)
Exit-*DBPCFC*	11	4,174	4,087 (1,084)	-1,051 (0,839)	2	3,935	3,935 (1,015)	-1,297 (0,379)	0,246068	-1,170550 -1,662686	0,7035	0,33959 (-1,19917- 1,87835)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1494: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert

MID ≥ 0,5	6 (66,67)	2 (100)	0,3384
MID < 0,5	3 (33,33)	0 (0)	
Summe	9 (100)	2 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1493 sind die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei nicht nachbeobachteten Patienten 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag die per FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in der AR101-Gruppe im Mittel bei 4,806 Punkten (SD: 1,080), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 4,193 Punkten (SD: 1,226 Punkte).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 11/29 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 2/6 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die über FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -1,051 Punkte (SD: 0,839 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -1,297 Punkte (SD: 0,379 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,7035). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen zeigen (s. Tabelle 4-1494).

Tabelle 4-1495: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,31	0,5818
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	7,13	0,0091
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1495 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren. Zwischen diesen Gruppen liegt ein signifikanter Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p = 0,0091).

Tabelle 4-1496: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten mit Nachbeobachtung zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	177	3,767	3,798 (1,372)		78	4,192	4,042 (1,452)		-	-	-	-
Early Termination Visit	0	0,00	()	()	0	0,00	()	()				
Exit-*DBPCFC*	190	3,783	3,761 (1,392)	0,018 (1,119)	81	4,233	3,987 (1,381)	-0,080 (1,280)	0,098489	-0,216014 -0,412991	0,5379	0,084 (-0,183-0,352)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1497: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Nachbeobachtung im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	57 (32,95)	23 (29,49)	0,5861
MID < 0,5	116 (67,05)	55 (70,51)	
Summe	173 (100)	78 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1496 zeigt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von nachbeobachteten Patienten 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003. In der AR101-Gruppe lag die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 3,798 Punkten (SD: 1,372 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 4,042 Punkten (SD: 1,452 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 190/177 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 81/78 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verschlechterte sich die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bis zum Studienende im Mittel leicht um 0,018 Punkte (SD: 1,119 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei -0,080 Punkten (SD: 1,280 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,5379). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1497).

Tabelle 4-1498: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten ohne Nachbeobachtung zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	72	4,118	4,007 (1,344)		9	4,533	4,065 (1,553)		-	-	-	-
Early Termination Visit	41	3.633	3,539 (1,337)	-0,225 (0,882)	2	5.133	5,133 (1,037)	0,667 (2,593)	-0,891913	-2,306902 -0,523075	0,2099	-0,9478 (-23835-0,4880)
Exit-*DBPCFC*	23	4,200	3,861 (1,425)	-0,399 (0,733)	6	2,467	3,230 (1,762)	-0,153 (2,211)	-0,245526	-1,399620 -0,908568	0,6645	-0,2274 (-1,2047-0,7499)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1499: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Nachbeobachtung im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	6 (28,57)	1 (20,00)	1
MID < 0,5	15 (71,43)	4 (80,00)	
Summe	21 (100)	5 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1498 zeigt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von nicht nachbeobachteten Patienten 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003. In der AR101-Gruppe lag die mittels FAQLQ

über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 4,007 Punkten (SD: 1,344 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 4,065 Punkten (SD: 1,553 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 23/72 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 6/9 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,399 Punkte (SD: 0,733 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,153 Punkte (SD: 2,211 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,6645). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1499).

Tabelle 4-1500: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,14	0,7062
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	2,09	0,1499
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1500 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der von den Eltern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung im Alter von 4 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,1499).

Tabelle 4-1501: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten mit Nachbeobachtung zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	52	4,574	4,519 (1,186)		22	4,333	4,209 (1,252)		-	-	-	-
Early Termination Visit	0	0,00	()	()	0	0,00	()	()				
Exit-*DBPCFC*	60	4,444	4,328 (1,070)	-0,123 (0,806)	21	4,630	4,437 (1,188)	0,222 (0,948)	-0,345469	-0,789687 -0,098749	0,1254	-0,4139 (-0,9340-0,1062)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1502: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	16 (30,77)	3 (15,00)	0,1739
MID < 0,5	36 (69,23)	17 (85,00)	
Summe	52 (100)	20 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1501 führt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von nachbeobachteten Patienten 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe die

mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bei 4,519 Punkten (SD: 1,186Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,209 Punkte (SD: 1,252 Punkte).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 60/52 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 21/22 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,123 Punkte (SD: 0,806 Punkte) festzustellen. in der Placebo-Gruppe lag eine Verschlechterung des entsprechenden Wertes um 0,222 Punkte (SD: 0,948 Punkte) vor. Zwischen den beiden Gruppen war kein statistisch signifikant unterschiedlicher Behandlungseffekt festzustellen (p = 0,1254). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1502).

Tabelle 4-1503: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten ohne Nachbeobachtung zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	27	4,889	4,623 (1,251)		5	4,000	3,681 (1,084)		-	-	-	-
Early Termination Visit	16	4,444	4,153 (1,296)	-0,024 (0,799)	2	4,056	4,056 (0,864)	-0,241 (0,445)	0,216931	-1,045689 -1,479551	0,7180	0,2978 (-1,1874-1,7830)
Exit-*DBPCFC*	10	4,926	4,384 (1,369)	-0,201 (1254)	2	3,222	3,222 (1,467)	0,185 ()	-0,385862	-3,530720 -2,758996	0,7801	(-)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1504: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs.

			Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	3 (37,5)	0 (0,00)	0,4533
MID < 0,5	5 (62,5)	1 (100)	
Summe	8 (100)	1 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1503 führt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von nicht nachbeobachteten Patienten 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bei 4,623 Punkten (SD: 1,251 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 3,681 Punkte (SD: 1,084 Punkte).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 10/27 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 2/5 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,201 Punkten (SD: 1254 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei 0,185 Punkten, was eine Verschlechterung darstellt. Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,7801). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte mittels Responderanalyse kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1504).

Tabelle 4-1505: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,45	0,1213
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,05	0,8198
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1505 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der von den Eltern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,8198).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1506: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	86	4,188	4,127 (1,285)		32	4,361	4,48 (1,353)		-	-	-	-
Early Termination Visit	18	4,479	4,296 (1,159)	-0,071 (1,316)	2	3,042	3,042 (0,589)	-0,479 (0,678)	0,407769	-1,621706 -2,437243	0,6769	0,335 (-1,134-1,8041)
Exit-*DBPCFC*	61	3,458	3,674 (1,358)	-0,454 (1,139)	28	4,159	4,229 (1,442)	-0,195 (1,181)	-0,258854	-0,792844 -0,275137	0,3378	-0,2273 (-0,6852-0,2306)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1507: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	27 (46,55)	12 (44,44)	0,856
MID < 0,5	31 (53,45)	15 (55,56)	
Summe	58 (100)	27 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1506 zeigt die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten. In der AR101-Gruppe lag die mittels FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zu Studienbeginn bei 4,127 Punkten (SD: 1,285 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,48 Punkte (SD: 1,353 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 61/86 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 28/32 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die mittels FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zu Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,454 Punkte (SD: 1,139 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,195 Punkte (SD: 1,181 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,3378). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen zeigen (s. Tabelle 4-1507).

Tabelle 4-1508: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	60	4,542	4,36 (1,32)		24	4,417	4,297 (1,507)		-	-	-	-
Early Termination Visit	6	3,563	3,424 (0,763)	-0,145 (0,8)	0	0,000	()	()				
Exit-*DBPCFC*	52	3,708	3,867 (1,242)	-0,382 (1,15)	23	3,958	4,047 (1,224)	-0,255 (1,314)	-0,127037	-0,739196 -0,485121	0,6801	-0,1069 (-0,606-0,3922)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1509: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	22 (46,81)	13 (56,52)	0,4452
MID < 0,5	25 (53,19)	10 (43,48)	
Summe	47 (100)	23 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1508 stellt die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dar. In der AR101-Gruppe wurde zu

Studienbeginn im Mittel über FAQLQ eine Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität in Höhe von 4,36 Punkten (SD: 1,32 Punkte) erhoben, in der Placebo-Gruppe lag das Risiko bei einem Mittelwert in Höhe von 4,297 Punkten (SD: 1,507 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 52/60Patienten aus der AR101-Gruppe und von 23/24 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die mittels FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zu Studienende in der Gruppe mit AR101-Behandlung im Mittel leicht um -0,382 Punkte (SD: 1,15 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,255 Punkte (SD: 1,314 Punkte). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen lag nicht vor (p = 0,6801). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1509).

Tabelle 4-1510: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,97	0,3263
Asthma Nein vs. Ja	0,02	0,878
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1510 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,878).

Tabelle 4-1511: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	49	4,500	4,550 (1,228)		17	4,696	4,521 (0,741)		-	-	-	-
Early Termination Visit	9	3,522	3,671 (1,113)	-0,831 (0,774)	2	4,804	4,804 (1,998)	0,630 (0,830)	-1,461353	-2,841854 - -0,080852	0,0402	-2,06955 (-3,82897- -0,31014)
Exit-*DBPCFC*	42	4,283	4,125 (1,157)	-0,387 (1,017)	14	4,239	4,283 (1,046)	-0,322 (0,809)	-0,065359	-0,672838 -0,542121	0,8298	-0,0689 (-0,6818- 0,5440)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1512: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	12 (31,58)	5 (35,71)	0,778
MID < 0,5	26 (68,42)	9 (64,29)	
Summe	38 (100)	14 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1511 sind die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag die

per FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in der AR101-Gruppe im Mittel bei 3,696 Punkten (SD: 0,917 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 4,550 Punkten (SD: 1,228 Punkte).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 42/49 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 14/17 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die über FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,387 Punkte (SD: 1,017 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,322 Punkte (SD: 0,809 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,8298). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1512).

Tabelle 4-1513: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	37	4,913	4,816 (1,095)		12	4,022	4,246 (1,383)		-	-	-	-
Early Termination Visit	7	3,913	4,565 (1,256)	-0,211 (0,462)	0	0,00	()	()		-		
Exit-*DBPCFC*	28	4,196	4,370 (1,207)	-0,518 (0,759)	9	4,174	4,082 (1,094)	-0,319 (1,227)	-0,198988	-0,896359 -0,498383	0,5658	-0,2297 (-0,9859-0,5266)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1514: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	12 (44,44)	4 (44,44)	1
MID < 0,5	15 (55,56)	5 (55,56)	
Summe	27 (100)	9 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1513 sind die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag die per FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in der AR101-Gruppe im Mittel bei 4,816 Punkten (SD: 1,095 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 4,246 Punkten (SD: 1,383 Punkte).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 28/37 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 9/12 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die über FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,518 Punkte (SD: 0,759 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,319 Punkte (SD: 1,227 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,5658). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1514).

Tabelle 4-1515: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,28	0,5968
Asthma Nein vs. Ja	0,22	0,6378
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1515 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,6378).

Tabelle 4-1516: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	129	3,867	3,969 (1,338)		44	4,536	4,298 (1,417)		-	-	-	-
Early Termination Visit	27	3,633	3,549 (1,381)	-0,362 (0,782)	2	5,133	5,133 (1,037)	0,667 (2,593)	-1,029128	-2,429727 -0,371471	0,1427	-1,1557 (-2,6286-0,3172)
Exit-*DBPCFC*	99	3,833	3,777 (1,366)	-0,172 (1,045)	43	4,467	4,401 (1,295)	0,191 (1,429)	-0,363398	-0,798957 -0,072162	0,1012	-0,3117 (-0,6810-0,0576)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1517: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	34 (36,56)	9 (21,95)	0,0951
MID < 0,5	59 (63,44)	32 (78,05)	
Summe	93 (100)	41 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1516 zeigt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von Patienten mit Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003. In der AR101-Gruppe lag die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 3,969 Punkten (SD: 1,338 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 4,298 Punkten (SD: 1,417 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 99/129 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 43/44 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,172 Punkte (SD: 1,045 Punkte). In der Placebo-Gruppe lag eine Verschlechterung um im Mittel 0,191 Punkte (SD: 1,429 Punkte) vor. Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,1012). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte mittels Responderanalyse kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1517).

Tabelle 4-1518: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	120	3,783	3,739 (1,388)		43	3,962	3,784 (1,460)		-	-	-	-
Early Termination Visit	14	3,433	3,517 (1,298)	0,020 (1,022)	0	0,00	()	()				
Exit-*DBPCFC*	114	3,783	3,767 (1,421)	0,107 (1,118)	44	3,433	3,479 (1,385)	-0,354 (1,188)	0,460789	0,047411-0,874168	0,0292	0,407 (0,045-0,770)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1519: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	29 (28,71)	15 (35,71)	0,4087
MID < 0,5	72 (71,29)	27 (64,29)	
Summe	101 (100)	42 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1518 zeigt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von Patienten ohne Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003. In der AR101-Gruppe lag die mittels FAQLQ

über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 3,739 Punkten (SD: 1,388 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 3,784 Punkten (SD: 1,460 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 114/120 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 44/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verschlechterte sich die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bis zum Studienende im Mittel leicht um 0,107 Punkte (SD: 1,118 Punkte), in der Placebo-Gruppe verbesserte sie sich um im Mittel -0,354 Punkte (SD: 1,188 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant (p = 0,0292). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen zeigen (s. Tabelle 4-1519).

Tabelle 4-1520: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,14	0,7037
Asthma Nein vs. Ja	0,05	0,8161
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1520 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der von den Eltern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,8161).

Tabelle 4-1521: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	45	4,815	4,631 (1,247)		16	4,019	3,769 (1,164)		-	-	-	-
Early Termination Visit	9	3,444	3,728 (1,399)	-0,196 (0,667)	2	4,056	4,056 (0,864)	-0,241 (0,445)	0,044974	-1,168918 -1,258865	0,9326	0,07965 (-1,49228-1,65157)
Exit-*DBPCFC*	42	4,444	4,391 (1,076)	-0,239 (0,809)	14	4,148	3,881 (1,095)	0,225 (1,090)	-0,464110	-1,042929 -0,114708	0,1134	-0,5329 (-1,1759-0,1100)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1522: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	13 (36,11)	3 (23,08)	0,5018
MID < 0,5	23 (63,89)	10 (76,92)	
Summe	36 (100)	13 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1521 führt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe

die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bei 4,631 Punkten (SD: 1,247 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 3,769 Punkte (SD: 1,164 Punkte).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 42/45 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 14/16 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,239 Punkte (SD: 0,809 Punkte) festzustellen. In der Placebo-Gruppe verschlechterte sich dieser Wert im Mittel um 0,225 Punkte (SD: 1,090 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,1134). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1522).

Tabelle 4-1523: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	34	4,444	4,453 (1,150)		11	4,519	4,609 (1,176)		-	-	-	-
Early Termination Visit	7	4,852	4,698 (0,985)	0,148 (0,932)	0	0,00	()	()				
Exit-*DBPCFC*	28	4,444	4,254 (1,166)	0,025 (0,938)	9	5,074	5,033 (1,128)	0,213 (0,634)	-0,188331	-0,919074 -0,542412	0,6025	-0,2219 (-1,0239-0,5801)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1524: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	6 (25,00)	0 (0,00)	0,1167
MID < 0,5	18 (75,00)	8 (100)	
Summe	24 (100)	8 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1523 führt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bei 4,453 Punkten (SD: 1,150 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,609 Punkte (SD: 1,176 Punkte).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 28/34 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 9/11 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verschlechterung in Höhe von 0,025 Punkten (SD: 0,943 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag die entsprechende Verschlechterung bei 0,213 Punkten (SD: 0,634 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,6025). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1524).

Tabelle 4-1525: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,49	0,1184
Asthma Nein vs. Ja	0,92	0,3397
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1525 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der von den Eltern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,3397).

Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in der Studie ARC004

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1526: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	64	4,521	4,436 (1,375)		64	4,521	4,436 (1,375)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	12	4,643	4,753 (1,492)		4	3,906	3,854 (0,361)	
Vorzeitiger Studienabbruch	0	-	- (-)	- (-)	0	-	- (-)	- (-)
Exit Visit	18	3,84	3,755 (1,581)	-0,814 (1,599)	5	4,152	3,798 (1,426)	-0,144 (1,585)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Tabelle 4-1527: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	4 (36,4)	3 (75)
MID < 0,5	7 (63,6)	1 (25)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-1526 werden die Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei den weiblichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das Studienende und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag der Mittelwert in der Studie ARC003 zur Baseline bei 4,753 Punkten (SD: 1,492 Punkte), in der Kohorte 3A bei 3,854 Punkten (SD: 0,361 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 18 Patienten aus der Kohorte 1 und von 5 Patienten aus der Kohorte 3A vor. Der Mittelwert der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten zwischen 8 - 12 Jahren in der Kohorte 1 verbesserte sich um -0,814 Punkte (SD: 1,599 Punkte), in der Kohorte 3A um -0,144 Punkte (SD: 1,585 Punkte). Der Anteil der weiblichen Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 lag in der Kohorte 1 bei 36,4 %, in der Kohorte 3A bei 75 % (s. Tabelle 4-245).

Tabelle 4-1528: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	82	4,188	4,056 (1,221)		82	4,188	4,056 (1,221)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	20	4,306	4,314 (1,15)		5	3,275	3,386 (1,658)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	2,089	2,089 (-)	-1,225 (-)	1	3,507	3,507 (-)	0,232 (-)
Exit Visit	22	3,809	3,845 (1,409)	-0,483 (1,201)	5	1,856	2,79 (1,912)	-0,915 (2,128)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Tabelle 4-1529: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	9 (47,4)	3 (75)
MID < 0,5	10 (52,6)	1 (25)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-1528 zeigt die Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei den männlichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 zu verschiedenen Zeitpunkten. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das Studienende und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag der Mittelwert in der Studie ARC003 zur Baseline bei 4,314 (SD: 1,15 Punkte) und in der Kohorte 3A bei 3,386 Punkten (SD: 1,658 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 22 Patienten aus der Kohorte 1 und von 5 Patienten aus der Kohorte 3A vor. Der Mittelwert der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten zwischen 8 - 12 Jahren in der Kohorte 1 verbesserte sich um -0,483 Punkte (SD: 1,201 Punkte), in der Kohorte 3A verbesserte sich dieser Wert um -0,915 Punkte (SD: 2,128 Punkte). Der Anteil der männlichen Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 lag in der Kohorte 1 bei 47,4 % und in der Kohorte 3A bei 75 % (s. Tabelle 4-1529).

Tabelle 4-1530: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	43	4,913	4,891 (1,126)		43	4,913	4,891 (1,126)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	11	4,881	4,813 (1,324)		5	4,863	4,863 (1,116)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	3,194	3,194 (-)	-2,008 (-)	0	-	- (-)	- (-)
Exit Visit	15	4,283	4,308 (1,416)	-0,424 (0,981)	4	4,631	4,189 (1,576)	-0,675 (1,087)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Tabelle 4-1531: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	6 (66,7)	2 (50)
MID < 0,5	3 (33,3)	2 (50)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-246 zeigt die Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 zu verschiedenen Zeitpunkten. Für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das Studienende und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs wurden die Ergebnisse aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag er der Mittelwert zur Baseline bei 4,813 Punkten (SD: 1,324 Punkte) und in der Kohorte 3A bei 4,863 Punkten (SD: 1,116 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 15 Patienten aus der Kohorte 1 sowie von 4 Patienten aus der Kohorte 3A vor. Hierbei verbesserte sich der Mittelwert der mittels FAQLQ gemessene Lebensqualität in der Kohorte 1 um -0,424 Punkte (SD: 0,981 Punkte) in der Kohorte 3A um -0,675 Punkte (SD: 1,087 Punkte). Eine klinisch relevante Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zeigten 66,7 % der weiblichen Patienten in der Kohorte 1. In der Kohorte 3A lag eine dementsprechende Veränderung bei 50 % der Patienten vor (s. Tabelle 4-247).

Tabelle 4-1532: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	43	4,348	4,438 (1,189)		43	4,348	4,438 (1,189)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	14	4,235	4,322 (0,965)		3	6,035	5,484 (1,386)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	5,178	5,178 (-)	- (-)	1	4,106	4,106 (-)	0,2 (-)
Exit Visit	14	3,465	3,578 (0,94)	-0,713 (1,177)	3	4,854	4,853 (0,244)	-1,54 (0,508)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Tabelle 4-1533: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	2 (25)	0 (0)
MID < 0,5	6 (75)	2 (100)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-1532 zeigt die Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 zu verschiedenen Zeitpunkten. Für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das Studienende und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs wurden die Ergebnisse aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag er der Mittelwert zur Baseline bei 4,322 Punkten (SD: 0,965 Punkte) und in der Kohorte 3A bei 5,484 Punkten (SD: 1,386 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 14 Patienten aus der Kohorte 1 sowie von 3 Patienten aus der Kohorte 3A vor. Hierbei verbesserte sich der Mittelwert der mittels FAQLQ gemessene Lebensqualität in der Kohorte 1 um -0,713 Punkte (SD: 1,177 Punkte) in der Kohorte 3A um -1,54 Punkte (SD: 0,508 Punkte). Eine klinisch relevante Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zeigten 25 % der männlichen Patienten in der Kohorte 1. In der Kohorte 3A lag eine solche Veränderung bei keinem männlichen Patienten vor (s. Tabelle 4-1533).

Tabelle 4-1534: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	105	4,2	3,999 (1,368)		105	4,2	3,999 (1,368)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	6	3,577	3,488 (1,467)		3	3,496	3,297 (0,759)	
Vorzeitiger Studienabbruch	0	-	- (-)	- (-)	0	-	- (-)	- (-)
Exit Visit	7	3,094	3,407 (1,314)	0,02 (0,713)	3	3,731	3,891 (0,42)	0,676 (0,623)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Tabelle 4-1535: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	5 (83,3)	2 (100)
MID < 0,5	1 (16,7)	0 (0)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-248 zeigt die von den Eltern mittels FAQLQ berichtete Veränderung der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität der weiblichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie dem Studienende und dem Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs

dargestellt. Der Mittelwert für die über FAQLQ erfasste Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität lag in der Kohorte 1 zur Baseline der Studie ARC003 bei 3,488 Punkten (SD: 1,467 Punkte) und in der Kohorte 3A bei 3,297 Punkten (SD: 0,759 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 7 Patienten aus der Kohorte 1 und von 3 Patienten aus der Kohorte 3A vor. In der Kohorte 1 lag der Mittelwert für die über FAQLQ erfasste Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bei 3,407 Punkten (SD: 1,314 Punkte), in der Kohorte 3A lag er bei 3,891 Punkten (SD: 0,42 Punkte). Eine Responderanalyse zum Anteil der weiblichen Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zeigte, dass 83,3 % der Patienten aus der Kohorte 1 sowie 100 % Patient aus der Kohorte 3A diese Veränderung vorwiesen (s. Tabelle 4-1535).

Tabelle 4-1536: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	144	3,7	3,756 (1,358)		144	3,7	3,756 (1,358)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	4	3,364	3,112 (1,507)		3	4,448	3,788 (2,014)	
Vorzeitiger Studienabbruch	0	-	- (-)	- (-)	0	-	- (-)	- (-)
Exit Visit	4	3,77	3,68 (0,757)	0,723 (1,564)	3	4,774	4,865 (0,338)	1,077 (1,729)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Tabelle 4-1537: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	3 (100)	3 (100)
MID < 0,5	0 (0)	0 (0)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-1536 zeigt die von den Eltern mittels FAQLQ berichtete Veränderung der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität der männlichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie dem Studienende und dem Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. Der Mittelwert für die über FAQLQ erfasste Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität lag in der Kohorte 1 zur Baseline der Studie ARC003 bei 3,112 Punkten (SD: 1,507 Punkte) und in der Kohorte 3A bei 3,788 Punkten (SD: 2,014 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 4 Patienten aus der Kohorte 1 und von 3 Patienten aus der Kohorte 3A vor. In der Kohorte 1 lag der Mittelwert für die über FAQLQ erfasste Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bei 3,68 Punkten (SD: 0,757 Punkte), in der Kohorte 3A lag er bei 4,865 Punkten (SD: 0,338 Punkte). Eine Responderanalyse zum Anteil der männlichen Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zeigte, dass jeweils 100 % der Patienten aus der Kohorte 1 und der Kohorte 3A diese Veränderung vorwiesen (s. Tabelle 4-1537).

Tabelle 4-1538: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	38	4,463	4,481 (1,157)		38	4,463	4,481 (1,157)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	10	5,114	4,797 (1,377)		5	4,905	4,492 (0,966)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	4,724	4,724 (-)	-0,762 (-)	0	-	- (-)	- (-)
Exit Visit	15	3,986	4,142 (1,149)	-0,473 (0,615)	4	3,907	3,978 (0,454)	-0,832 (0,387)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Tabelle 4-1539: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	5 (62,5)	1 (25)
MID < 0,5	3 (37,5)	3 (75)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-250 zeigt die von den Eltern mittels FAQLQ berichtete Veränderung der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität der weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 auf. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie das Studienende und dem Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. Der

Mittelwert für die Kohorte 1 lag zur Baseline bei 4,797 Punkten (SD: 1,377 Punkten) und in der Kohorte 3A bei 4,905 Punkten (SD: 0,966 Punkte).

In der Abschlussvisite lagen die Daten von 15 Patienten aus der Kohorte 1 sowie von 4 Patienten aus der Kohorte 3A vor. Der gemessene Wert für die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich hierbei im Mittel in der Kohorte 1 um -0,473 Punkte (SD: 0,615 Punkte) und in der Kohorte 3A um -0,832 Punkte (SD: 0,387 Punkte). Die klinisch relevante Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 mittels Responderanalyse erreichten 62,5 % der weiblichen Patienten aus der Kohorte 1 sowie 25 % der weiblichen Patienten aus der Kohorte 3A (s. Tabelle 4-251).

Tabelle 4-1540: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	41	4,815	4,623 (1,252)		41	4,815	4,623 (1,252)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	14	4,83	4,814 (1,081)		3	4,246	4,575 (1,448)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	3,171	3,171 (-)	- (-)	1	4,076	4,076 (-)	0,755 (-)
Exit Visit	14	4,081	4,158 (0,945)	-0,478 (0,703)	3	3,917	3,694 (0,53)	-1,7 (0,768)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Tabelle 4-1541: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	5 (62,5)	0 (0)
MID < 0,5	3 (37,5)	2 (100)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-1540 zeigt die von den Eltern mittels FAQLQ berichtete Veränderung der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität der männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 auf. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie das Studienende und dem Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. Der Mittelwert für die Kohorte 1 lag zur Baseline bei 4,814 Punkten (SD: 1,081 Punkte) und in der Kohorte 3A bei 4,246 Punkten (SD: 1,448 Punkte).

In der Abschlussvisite lagen die Daten von 14 Patienten aus der Kohorte 1 sowie von 3 Patienten aus der Kohorte 3A vor. Der gemessene Wert für die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich hierbei im Mittel in der Kohorte 1 um -0,478 Punkte (SD: 0,703 Punkte) und in der Kohorte 3A um -1,7 Punkte (SD: 0,768 Punkte). Die klinisch relevante Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 mittels Responderanalyse erreichten 62,5 % der männlichen Patienten aus der Kohorte 1 und kein Patient aus der Kohorte 3A (s. Tabelle 4-1541).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1542: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	86	4,188	4,127 (1,285)		86	4,188	4,127 (1,285)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	12	4,118	4,337 (1,329)		5	3,275	2,968 (1,162)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	2,089	2,089 (-)	-1,225 (-)	1	3,507	3,507 (-)	0,232 (-)
Exit Visit	14	3,415	3,46 (1,299)	-0,938 (1,62)	5	4,152	3,483 (1,747)	0,425 (0,671)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Tabelle 4-1543: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	4 (40)	4 (100)
MID < 0,5	6 (60)	0 (0)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-1542 werden die Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten mit Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das Studienende und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs

aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag der Mittelwert in der Studie ARC003 zur Baseline bei 4,337 (SD: 1,329 Punkte), in der Kohorte 3A bei 2,968 Punkten (SD: 1,162 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 14 Patienten aus der Kohorte 1 und von 5 Patienten aus der Kohorte 3A vor. Der Mittelwert der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten zwischen 8 - 12 Jahren in der Kohorte 1 verbesserte sich um -0,938 Punkte (SD: 1,62 Punkte). In der Kohorte 3A um lag eine Verschlechterung um 0,425 Punkte (SD: 0,671 Punkte) vor. Der Anteil der Probanden mit Asthma mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 lag in der Kohorte 1 bei 40 %, in der Kohorte 3A bei 100 % (s. Tabelle 4-1543).

Tabelle 4-1544: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	60	4,542	4,36 (1,32)		60	4,542	4,36 (1,32)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	20	4,493	4,563 (1,283)		4	4,459	4,376 (0,831)	
Vorzeitiger Studienabbruch	0	-	- (-)	- (-)	0	-	- (-)	- (-)
Exit Visit	26	4,218	3,99 (1,546)	-0,438 (1,192)	5	3,162	3,105 (1,784)	-1,484 (2,135)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Tabelle 4-1545: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	9 (45)	2 (50)
MID < 0,5	11 (55)	2 (50)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-1544 werden die Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten ohne Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das Studienende und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag der Mittelwert in der Studie ARC003 zur Baseline bei 4,563 (SD: 1,283 Punkte), in der Kohorte 3A bei 4,376 Punkten (SD: 0,831 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 26 Patienten aus der Kohorte 1 und von 5 Patienten aus der Kohorte 3A vor. Der Mittelwert der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei den Patienten zwischen 8 - 12 Jahren in der Kohorte 1 verbesserte sich um -0,438 Punkte (SD: 1,192 Punkte), in der Kohorte 3A um -1,484 Punkte (SD: 2,135 Punkte). Der Anteil der Probanden ohne Asthma mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 lag in der Kohorte 1 bei 45 % und in der Kohorte 3A bei 50 % (s. Tabelle 4-1545).

Tabelle 4-1546: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	49	4,500	4,550 (1,228)		49	4,500	4,550 (1,228)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	14	4,221	4,317 (1,148)		3	5,59	5,586 (0,925)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	5,178	5,178 (-)	- (-)	0	-	- (-)	- (-)
Exit Visit	16	3,783	3,933 (1,247)	-0,323 (1,025)	4	5,122	5,088 (0,366)	-0,501 (1,246)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Tabelle 4-1547: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	6 (54,5)	2 (66,7)
MID < 0,5	5 (45,5)	1 (33,3)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-1546 zeigt die Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 zu verschiedenen Zeitpunkten. Für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das Studienende und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs wurden die Ergebnisse aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag er der Mittelwert zur Baseline bei 4,317 Punkten (SD: 1,148 Punkte) und in der Kohorte 3A bei 5,586 Punkten (SD: 0,925 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 16 Patienten aus der Kohorte 1 sowie von 4 Patienten aus der Kohorte 3A vor. Hierbei verbesserte sich der Mittelwert der mittels FAQLQ gemessene Lebensqualität in der Kohorte 1 um -0,323 Punkte (SD: 1,025 Punkte) in der Kohorte 3A um -0,501 Punkte (SD: 1,246 Punkte). Eine klinisch relevante Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zeigten in der Kohorte 1 54,5 % der Patienten mit Asthma sowie 66,7 % der Patienten in der Kohorte 3A (s. Tabelle 4-1547).

Tabelle 4-1548: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	37	4,913	4,816 (1,095)		37	4,913	4,816 (1,095)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	11	5,124	4,819 (1,114)		5	4,863	4,802 (1,293)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	3,194	3,194 (-)	-2,008 (-)	1	4,106	4,106 (-)	0,2 (-)
Exit Visit	13	3,644	3,984 (1,292)	-0,995 (1,048)	3	4,114	3,654 (1,484)	-1,425 (0,455)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Tabelle 4-1549: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	2 (33,3)	0 (0)
MID < 0,5	4 (66,7)	3 (100)

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (144)

Die Tabelle 4-1548 zeigt die Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 zu verschiedenen Zeitpunkten. Für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das Studienende und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs wurden die Ergebnisse aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag er der Mittelwert zur Baseline bei 4,816 Punkten (SD: 1,095 Punkte) und in der Kohorte 3A bei 4,816 Punkten (SD: 1,095 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 13 Patienten aus der Kohorte 1 sowie von 3 Patienten aus der Kohorte 3A vor. Hierbei verbesserte sich der Mittelwert der mittels FAQLQ gemessene Lebensqualität in der Kohorte 1 um -0,995 Punkte (SD: 1,048 Punkte) in der Kohorte 3A um -1,425 Punkte (SD: 0,455 Punkte). Eine klinisch relevante Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zeigten 33,3 % der Patienten ohne Asthma in der Kohorte 1 während in der Kohorte 3A keine derartige Veränderung festzustellen war (s.

Tabelle 4-1549).

Tabelle 4-1550: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	129	3,867	3,969 (1,338)		129	3,867	3,969 (1,338)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	3	4,134	3,684 (1,1)		2	3,717	3,717 (0,312)	
Vorzeitiger Studienabbruch	0	-	- (-)	- (-)	0	-	- (-)	- (-)
Exit Visit	3	4,508	4,14 (0,919)	0,456 (0,377)	1	3,731	3,731 (-)	0,235 (-)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Tabelle 4-1551: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	3 (100)	1 (100)
MID < 0,5	0 (0)	0 (0)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-1550 zeigt die von den Eltern mittels FAQLQ berichtete Veränderung der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität der Patienten mit Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie dem Studienende und dem Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. Der Mittelwert für die über FAQLQ erfasste Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität lag in der Kohorte 1 zur Baseline der Studie ARC003 bei 3,684 Punkten (SD: 1,1 Punkte) und in der Kohorte 3A bei 3,717 Punkten (SD: 0,312 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 3 Patienten aus der Kohorte 1 und von 1 Patienten aus der Kohorte 3A vor. In der Kohorte 1 lag der Mittelwert für die über FAQLQ erfasste Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bei 4,14 Punkten (SD: 0,919 Punkte), in der Kohorte 3A lag er bei 3,731 Punkten. Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit Asthma mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zeigte, dass jeweils 100 % der Patienten aus der Kohorte 1 und Kohorte 3A diese Veränderung vorwiesen (s. Tabelle 4-1551).

Tabelle 4-1552: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	120	3,783	3,739 (1,388)		120	3,783	3,739 (1,388)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	7	3,384	3,19 (1,58)		4	3,453	3,456 (1,774)	
Vorzeitiger Studienabbruch	0	-	- (-)	- (-)	0	-	- (-)	- (-)
Exit Visit	8	3,083	3,269 (1,13)	0,154 (1,261)	5	4,582	4,508 (0,613)	1,087 (1,412)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Tabelle 4-1553: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	5 (83,3)	4 (100)
MID < 0,5	1 (16,7)	0 (0)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-1552 zeigt die von den Eltern mittels FAQLQ berichtete Veränderung der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität der Patienten ohne Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie dem Studienende und dem Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs

dargestellt. Der Mittelwert für die über FAQLQ erfasste Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität lag in der Kohorte 1 zur Baseline der Studie ARC003 bei 3,19 Punkten (SD: 1,58 Punkte) und in der Kohorte 3A bei 3,456 Punkten (SD: 1,774 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 8 Patienten aus der Kohorte 1 und von 5 Patienten aus der Kohorte 3A vor. In der Kohorte 1 lag der Mittelwert für die über FAQLQ erfasste Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bei 3,269 Punkten (SD: 1,13 Punkte), in der Kohorte 3A lag er bei 4,508 Punkten (SD: 0,613 Punkte). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden ohne Asthma mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zeigte, dass 83,3 % der Patienten aus der Kohorte 1 sowie 100 % der Patienten aus der Kohorte 3A diese Veränderung vorwiesen (s. Tabelle 4-1553).

Tabelle 4-1554: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	52	4,574	4,519 (1,186)		52	4,574	4,519 (1,186)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	14	4,757	4,788 (0,997)		3	5,563	5,542 (0,627)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	3,171	3,171 (-)	- (-)	0	-	- (-)	- (-)
Exit Visit	16	3,975	4,123 (0,765)	-0,616 (0,695)	4	3,997	4,104 (0,339)	-1,429 (0,706)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Tabelle 4-1555: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	6 (54,5)	, (,)
MID < 0,5	5 (45,5)	3 (100)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-1554 zeigt die von den Eltern mittels FAQLQ berichtete Veränderung der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität der Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 auf. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie das Studienende und dem Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. Der Mittelwert für die Kohorte 1 lag zur Baseline bei 4,788 Punkten (SD: 0,997 Punkten) und in der Kohorte 3A bei 5,542 Punkten (SD: 0,627 Punkte).

In der Abschlussvisite lagen die Daten von 16 Patienten aus der Kohorte 1 sowie von 4 Patienten aus der Kohorte 3A vor. Der gemessene Wert für die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich hierbei im Mittel in der Kohorte 1 um -0,616 Punkte (SD: 0,695 Punkte) und in der Kohorte 3A um -1,429 Punkte (SD: 0,706 Punkte). Die klinisch relevante Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 mittels Responderanalyse erreichten 54,5 % der Patienten mit Asthma aus der Kohorte 1 und keiner der Patienten aus der Kohorte 3A (s. Tabelle 4-1555).

Tabelle 4-1556: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern berichteten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	27	4,889	4,623 (1,251)		27	4,889	4,623 (1,251)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	10	5,212	4,833 (1,465)		5	3,761	3,912 (0,736)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	4,724	4,724 (-)	-0,762 (-)	1	4,076	4,076 (-)	0,755 (-)
Exit Visit	13	4,199	4,182 (1,332)	-0,167 (0,383)	3	3,506	3,525 (0,446)	-0,814 (0,489)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Tabelle 4-1557: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	4 (80)	1 (33,3)
MID < 0,5	1 (20)	2 (66,7)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-1556 ist die von den Eltern mittels FAQLQ berichtete Veränderung der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität der Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie das Studienende und dem Zeitpunkt eines vorzeitigen

Studienabbruchs. Der Mittelwert für die Kohorte 1 lag zur Baseline bei 4,833 Punkten (SD: 1,465 Punkte) und in der Kohorte 3A bei 3,912 Punkten (SD: 0,736 Punkte).

In der Abschlussvisite lagen die Daten von 13 Patienten aus der Kohorte 1 sowie von 3 Patienten aus der Kohorte 3A vor. Der gemessene Wert für die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich hierbei im Mittel in der Kohorte 1 um -0,167 Punkte (SD: 0,383 Punkte) und in der Kohorte 3A um -0,814 Punkte (SD: 0,489 Punkte). Die klinisch relevante Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 mittels Responderanalyse erreichten 80 % der Patienten ohne Asthma aus der Kohorte 1 sowie 33,3 % der Patienten aus der Kohorte 3A (s. Tabelle 4-1557).

Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in der Studie ARC010

Die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität wurde mittels FAQLQ - Fragebogen erhoben (Food Allergy related Quality of Life Questionnaire). Der Fragebogen bestand je nach verwendetem Instrument aus mehreren Domänen mit jeweils einzelnen Elementen. Das arithmetische Mittel für die einzelnen Domänen wurde mit den Punktzahlen aller nicht fehlenden Elemente gebildet. Die Punktzahl reichte von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 6 (extreme Beeinträchtigung) und wurde entsprechend mit 1 bis 7 Punkten bewertet. Somit stellt eine Verringerung der Punktzahl eine Verbesserung der Lebensqualität dar.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1558: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	17	3,914	4,071 (1,129)		4	3,95	4,106 (2,155)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	3	4,005	4,441 (1,412)	0,129 (0,44)	1	1,989	1,989 (-)	0,051 (-)	-1,32283	-2,376625 - -0,269034	0,0045	-
Exit-*DBPCFC*	11	2,771	3,249 (1,272)	-0,53 (0,786)	2	4,829	4,829 (1,887)	0,879 (0,148)	-1,408737	-2,722179 - -0,095295	0,0382	-2,0969 (-3,86196- -0,33184)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Tabelle 4-1559: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	5 (50)	0 (0)	0,2308
MID < 0,5	5 (50)	3 (100)	
Summe	10 (100)	3 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1558 zeigt die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 zu verschiedenen Zeitpunkten. In der AR101-Gruppe lag die mittels

FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zu Studienbeginn bei 4,071 Punkten (SD: 1,129 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,106 Punkte (SD: 2,155 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 11/17 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 2/4 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die mittels FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zu Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,53 Punkte (SD: 0,786 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,879 Punkte (SD: 0,148 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,0382). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1559).

Tabelle 4-1560: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	26	3,849	4,054 (1,333)		11	4,072	4,001 (1,496)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	3	2,191	2,91 (1,845)	-0,387 (1,091)	0	-	-	-	-3,098517	2,323589-	-	-
Exit-*DBPCFC*	18	3,08	3,427 (1,467)	-0,764 (1,468)	13	4,116	4,366 (1,45)	0,473 (0,986)	-1,236923	-2,26581- -0,208035	0,0203	-0,9784 (-1,7696- -0,1871)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Tabelle 4-1561: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs.

			Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	10 (58,82)	2 (20)	0,1071
MID < 0,5	7 (41,18)	8 (80)	
Summe	17 (100)	10 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1560 stellt die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 zu verschiedenen Zeitpunkten dar. In der AR101-Gruppe wurde zu Studienbeginn im Mittel über FAQLQ eine Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität in Höhe von 4,054 Punkten (SD: 1,333 Punkte) erhoben, in der Placebo-Gruppe lag das Risiko bei einem Mittelwert in Höhe von 4,001 Punkten (SD: 1,496 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 18/26 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 13/11 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die mittels FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zu Studienende in der Gruppe mit AR101-Behandlung im Mittel leicht um -0,764 Punkte (SD: 1,468 Punkte), in der Placebo-Gruppe um 0,473 Punkte (SD: 0,986 Punkte). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen lag nicht vor (p = 0,0203). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1561).

Tabelle 4-1562: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	9,18	0,0045
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,4	0,5318
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1562 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,5318).

Tabelle 4-1563: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	15	5,214	5,216 (1,205)		5	5,90	5,065 (1,499)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	5	4,259	3,904 (1,43)	-1,097 (1,771)	0	-	-	-	-0,304433	-0,845172 -0,236305	0,2868	-
Exit-*DBPCFC*	9	5,5	5,106 (0,892)	-0,524 (0,481)	5	5,83	5,061 (1,592)	-0,004 (0,336)	-0,520595	-1,064671 -0,023481	0,059	-1,30519 (-2,53003- -0,08036)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)												

Tabelle 4-1564: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	5 (62,5)	0 (0)	0,0754
MID < 0,5	3 (37,5)	5 (100)	
Summe	8 (100)	5 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-1563 sind die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag die per FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in der AR101-Gruppe im Mittel bei 5,216 Punkten (SD: 1,205 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 5,065 Punkten (SD: 1,499 Punkte).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 9/15 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 5/5 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die über FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,524 Punkte (SD: 0,481 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,004 Punkte (SD: 0,336 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,059). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1564).

Tabelle 4-1565: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	13	4,62	4,401 (1,103)		7	3,64	4,088 (0,909)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	3	3,49	3,228 (1,908)	0,286 (2,149)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	9	3,80	4,322 (0,828)	-0,542 (0,731)	6	3,65	3,356 (0,769)	-0,454 (0,958)	-0,088272	-1,028475 -0,851932	0,8424	-0,11483 (-1,14866-0,919)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)												

Tabelle 4-1566: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	6 (66,67)	3 (50)	0,6224
MID < 0,5	3 (33,33)	3 (50)	
Summe	9 (100)	6 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-1565 sind die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag die per FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in der AR101-Gruppe im Mittel bei 4,401 Punkten (SD: 1,103 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 4,088 Punkten (SD: 0,909 Punkte).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 9/13 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 6/7 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die über FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,542 Punkte (SD: 0,454 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,451 Punkte (SD: 0,958 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,8424). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte mittels Responderanalyse kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1566).

Tabelle 4-1567: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,53	0,472
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,68	0,4175
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1567 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,4175).

Tabelle 4-1568: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	47	3,473	3,567 (1,457)		11	3,275	3,279 (0,913)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	7	2,686	2,833 (0,999)	0,143 (0,334)	2	3,390	3,390 (0,621)	1,163 (0,602)	-0,238271	-0,810485 -0,333943	0,3521	-3,01394 (-5,11353- -0,91435)
Exit-*DBPCFC*	34	3,311	3,371 (1,316)	-0,234 (1,113)	7	3,285	3,352 (1,272)	-0,031 (0,995)	-0,202675	-1,125038 -0,719687	0,6590	-0,1899 (-1,0066- 0,6268)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Tabelle 4-1569: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	12 (36,36)	2 (28,57)	1
MID < 0,5	21 (63,64)	5 (71,43)	
Summe	33 (100)	7 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1568 zeigt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von weiblichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 In der AR101-Gruppe lag die mittels FAQLQ

über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 3,567 Punkten (SD: 1,457 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 3,279 Punkten (SD: 0,913 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 34/47 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 7/11 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,234 Punkte (SD: 1,113 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,031 Punkte (SD: 0,995 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,6590). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen zeigen (s. Tabelle 4-1569).

Tabelle 4-1570: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	54	3,145	3,307 (1,627)		20	3,395	3,554 (1,299)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	4	3,292	3,216 (1,572)	0,065 (1,203)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	47	2,796	3,080 (1,407)	-0,262 (1,164)	17	3,893	3,589 (1,402)	0,012 (1,205)	-0,273866	-0,940855 -0,393123	0,4148	-0,2368 (-0,7947-0,3210)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Tabelle 4-1571: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	19 (41,3)	6 (35,29)	0,6651
MID < 0,5	27 (58,7)	11 (64,71)	
Summe	46 (100)	17 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1570 zeigt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von männlichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010. In der AR101-Gruppe lag die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 3,307 Punkten (SD: 1,627 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 3,554 Punkten (SD: 1,299 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 47/54 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 17/20 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,262 Punkte (SD: 1,164 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,012 Punkte (SD: 1,205 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,4148). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1571).

Tabelle 4-1572: Interaktionstest zur mittels FAQLQ - Parent Form erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,87	0,3521
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,00	0,9524
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1572 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der von den Eltern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p = 0,9524).

Tabelle 4-1573: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	15	4,957	4,677 (1,09)		5	5,075	4,978 (1,467)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	5	4,616	4,167 (0,956)	-0,166 (0,885)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	8	4,325	4,542 (0,692)	-0,73 (0,883)	5	4,558	4,767 (1,36)	-0,211 (0,42)	-0,519322	-1,476343 -0,437698	0,2544	-0,77554 (-1,9644-0,41332)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)												

Tabelle 4-1574: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	3 (42,86)	2 (40)	1
MID < 0,5	4 (57,14)	3 (60)	
Summe	7 (100)	5 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1573 führt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bei 4,677 Punkten (SD: 1,09 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,978 Punkte (SD: 1,467 Punkte).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 8/15 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 5/5 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,73 Punkte (SD: 0,833 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei -0,211 Punkten (SD: 0,42 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,2544). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1574).

Tabelle 4-1575: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	12	4,161	4,283 (0,863)		7	4,153	4,167 (0,81)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	3	2,275	2,977 (1,432)	-0,664 (0,46)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	9	3,874	4,065 (0,753)	-0,315 (0,633)	6	4,101	3,941 (0,852)	-0,061 (0,925)	-0,253502	-1,117141 -0,610137	0,537	-0,359 (-1,39997-0,68196)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)												

Tabelle 4-1576: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	2 (22,22)	3 (50)	0,3287
MID < 0,5	7 (77,78)	3 (50)	
Summe	9 (100)	6 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1575 führt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe

die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bei 4,283 Punkten (SD: 0,863 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,167 Punkte (SD: 0,81 Punkte).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 39/41 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 11/14 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,315 Punkte (SD: 0,852 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei -0,061 Punkten (SD: 0,925 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,537). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1576).

Tabelle 4-1577: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,57	0,2225
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,12	0,3007
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1577 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der von den Eltern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren. Es liegt kein signifikant unterschiedlicher Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p = 0,3007).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1578: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	18	4,97	4,638 (1,293)		4	4,438	4,188 (1,974)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	3	5,006	4,774 (1,375)	0,002 (0,331)	1	1,989	1,989 (-)	0,051 (-)	-0,049288	-1,692231 -1,593655	0,9091	-
Exit-*DBPCFC*	11	3,18	4,044 (1,628)	-0,66 (1,449)	4	5,31	5,347 (1,592)	0,874 (0,186)	-1,534316	-3,436432 -0,367799	0,1035	-1,2705 (-2,6501-0,109)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)												

Tabelle 4-1579: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	5 (50)	0 (0)	0,2308
MID < 0,5	5 (50)	3 (100)	
Summe	10 (100)	3 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1578 zeigt die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 zu verschiedenen Zeitpunkten. In der AR101-Gruppe lag die mittels FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zu Studienbeginn bei 4,638 Punkten (SD: 1,293 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,188 Punkte (SD: 1,974 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 11/18 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 4/4 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die mittels FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zu Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,66 Punkte (SD: 1,449 Punkte), in der Placebo-Gruppe um 0,874 Punkte (SD: 0,186 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,1035). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen zeigen (s. Tabelle 4-1579).

Tabelle 4-1580: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	25	3,74	3,645 (1,042)		11	4,072	3,971 (1,565)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	3	2,191	2,576 (1,281)	-0,26 (1,193)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	18	2,699	2,94 (1,033)	-0,701 (1,199)	11	4,116	4,094 (1,302)	0,434 (1,028)	-1,134882	-2,070845 - -0,198918	0,0195	-1,0343 (-1,8627- -0,2059)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)												

Tabelle 4-1581: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	10 (58,82)	2 (20)	0,1071
MID < 0,5	7 (41,18)	8 (80)	
Summe	17 (100)	10 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1580 stellt die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 zu verschiedenen Zeitpunkten dar. In der AR101-Gruppe wurde zu Studienbeginn im Mittel über FAQLQ eine Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität in Höhe von 3,645 Punkten (SD: 1,042 Punkte) erhoben, in der Placebo-Gruppe lag das Risiko bei einem Mittelwert in Höhe von 3,971 Punkten (SD: 1,565 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 18/25 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 11/11 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die mittels FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zu Studienende in der Gruppe mit AR101-Behandlung im Mittel leicht um -0,701 Punkte (SD: 1,199 Punkte), in der Placebo-Gruppe um 0,434 Punkte (SD: 1,028 Punkte). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen lag nicht vor (p = 0,0195). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1581).

Tabelle 4-1582: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	9,16	0,0046
Asthma Nein vs. Ja	0,13	0,7188
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1582 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,7188).

Tabelle 4-1583: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	12	4,82	4,651 (1,395)		5	4,949	4,954 (1,205)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	4	4,24	3,93 (1,392)	0,451 (1,317)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	8	5,05	4,789 (0,997)	-0,669 (0,573)	5	3,897	4,63 (1,544)	-0,324 (0,77)	-0,344898	-1,204808 -0,515012	0,3925	-0,57323 (-1,74358-0,59712)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)												

Tabelle 4-1584: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	5 (71,43)	2 (40)	0,5581
MID < 0,5	2 (28,57)	3 (60)	
Summe	7 (100)	5 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-1583 sind die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag die per FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in der AR101-Gruppe im Mittel bei 4,651 Punkten (SD: 1,395 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 4,954 Punkten (SD: 1,205 Punkte).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 8/12 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 5/5 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die über FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,669 Punkte (SD: 0,573 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,324 Punkte (SD: 0,77 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,3925). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1584).

Tabelle 4-1585: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	16	5,104	4,978 (1,077)		7	3,616	4,167 (1,233)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	4	3,465	3,371 (1,816)	-1,608 (1,974)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	10	4,79	4,653 (0,917)	-0,439 (0,642)	6	3,813	3,715 (1,356)	-0,187 (0,796)	-0,252169	-1,028228 -0,523889	0,4973	-0,3847 (-1,4056-0,6361)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)												

Tabelle 4-1586: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	6 (60)	1 (16,67)	0,1451
MID < 0,5	4 (40)	5 (83,33)	
Summe	10 (100)	6 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-1585 sind die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag

die per FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in der AR101-Gruppe im Mittel bei 4,978 Punkten (SD: 1,077 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 4,167 Punkten (SD: 1,233 Punkte).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 10/16 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 6/7 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die über FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,439 Punkte (SD: 0,917 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,187 Punkte (SD: 0,796 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,4973). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1586).

Tabelle 4-1587: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,16	0,2929
Asthma Nein vs. Ja	0,54	0,4683
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1587 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,4683).

Tabelle 4-1588: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	43	3,20	3,42 (1,728)		9	3,45	3,415 (0,989)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	5	2,69	2,88 (0,905)	-0,128 (0,607)	1	2,95	2,951 (-)	0,738 (-)	-0,865566	-2,711488 -0,980356	0,2629	-
Exit-*DBPCFC*	34	3,38	3,267 (1,507)	-0,198 (1,055)	7	4,70	4,15 (1,168)	0,538 (0,469)	-0,736001	-1,564853 -	0,0802	-0,7644 (-1,5945-0,0658)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)												

Tabelle 4-1589: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	13 (38,24)	0 (0)	0,0765
MID < 0,5	21 (61,76)	7 (100)	
Summe	34 (100)	7 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1588 zeigt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von Patienten mit Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010. In der AR101-Gruppe lag die mittels FAQLQ

über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 3,42 Punkten (SD: 1,728 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 3,415 Punkten (SD: 0,989 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 34/43 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 7/9 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,198 Punkte (SD: 1,055 Punkte). In der Placebo-Gruppe lag eine Verschlechterung um im Mittel 0,583 Punkte (SD: 0,469 Punkte) vor. Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,0802). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte mittels Responderanalyse kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1589).

Tabelle 4-1590: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	58	3,244	3,434 (1,416)		22	3,31	3,473 (1,256)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	6	2,591	3,049 (1,443)	0,316 (0,776)	1	3,83	3,83 (-)	1,589 (-)	-1,272538	-3,427628 -0,882552	0,1895	-
Exit-*DBPCFC*	47	2,897	3,155 (1,275)	-0,29 (1,204)	17	2,65	3,26 (1,354)	-0,223 (1,25)	-0,067232	-0,759903 -0,625439	0,8467	-0,0562 (-0,6143-0,5019)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Tabelle 4-1591: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	18 (40)	8 (47,06)	0,6153
MID < 0,5	27 (60)	9 (52,94)	
Summe	45 (100)	17 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1590 zeigt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von Patienten ohne Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010. In der AR101-Gruppe lag die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 3,434 Punkten (SD: 1,416 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 3,473 Punkten (SD: 1,256 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 47/58 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 17/22 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,29 Punkte (SD: 1,204 Punkte), in der Placebo-Gruppe verbesserte sie sich um im Mittel -0,223 Punkte (SD: 1,25 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant (p = 0,8467). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen zeigen (s. Tabelle 4-1591).

Tabelle 4-1592: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,89	0,3465
Asthma Nein vs. Ja	0,99	0,3218
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1592 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der von den Eltern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,3218).

Tabelle 4-1593: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	12	4,361	4,505 (0,819)		5	4,894	4,958 (1,175)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	4	4,621	4,11 (1,232)	-0,449 (0,825)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	8	4,036	4,007 (0,309)	-0,603 (0,817)	5	4,683	4,854 (0,696)	-0,104 (0,864)	-0,498504	-1,588987 -0,591979	0,3324	-0,65334 (-1,83039-0,52371)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)												

Tabelle 4-1594: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	2 (28,57)	3 (60)	0,5581
MID < 0,5	5 (71,43)	2 (40)	
Summe	7 (100)	5 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1593 führt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bei 4,505 Punkten (SD: 0,819 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,958 Punkte (SD: 1,175 Punkte).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 8/12 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 5/5 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,603 Punkte (SD: 0,817 Punkte) festzustellen. In der Placebo-Gruppe verschlechterte sich dieser Wert im Mittel um 0,104 Punkte (SD: 0,864 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,3324). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1594).

Tabelle 4-1595: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	15	4,957	4,5 (1,149)		7	3,754	4,182 (1,093)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	4	3,29	3,331 (1,244)	-0,121 (0,858)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	9	4,793	4,54 (0,935)	-0,414 (0,743)	6	3,635	3,869 (1,289)	-0,15 (0,64)	-0,26377	-1,066919 -0,539378	0,4905	-0,40168 (-1,44464-0,64128)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)												

Tabelle 4-1596: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	3 (33,33)	2 (33,33)	1
MID < 0,5	6 (66,67)	4 (66,67)	
Summe	9 (100)	6 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1595 führt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-

Gruppe die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bei 4,5 Punkten (SD: 1,149 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,182 Punkte (SD: 1,093 Punkte).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 9/15 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 6/7 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung in Höhe von -0,414 Punkten (SD: 0,743 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag die entsprechende Verbesserung bei -0,15 Punkten (SD: 0,64 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,4905). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1596).

Tabelle 4-1597: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,5	0,2326
Asthma Nein vs. Ja	0,1	0,7569
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1597 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der von den Eltern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,7569).

Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in der Studie ARC007

Die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität wurde mittels FAQLQ - Fragebogen erhoben (Food Allergy related Quality of Life Questionnaire). Der Fragebogen bestand je nach verwendetem Instrument aus mehreren Domänen mit jeweils einzelnen Elementen. Das arithmetische Mittel für die einzelnen Domänen wurde mit den Punktzahlen aller nicht fehlenden Elemente gebildet. Die Punktzahl reichte von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 6 (extreme Beeinträchtigung) und wurde entsprechend mit 1 bis 7 Punkten bewertet. Somit stellt eine Verringerung der Punktzahl eine Verbesserung der Lebensqualität dar.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1598: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	46	5,13	4,706 (1,479)		27	4,86	4,67 (1,179)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	7	3,343	3,657 (1,36)	-0,281 (0,63)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	36	4,594	4,23 (1,488)	-0,515 (1,147)	23	3,97	4,048 (1,286)	-0,676 (0,844)	0,161	-0,419439 -0,741466	0,580	0,1573 (-0,3875-0,7021)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Tabelle 4-1599: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	15 (44,12)	8 (38,1)	0,66
MID < 0,5	19 (55,88)	13 (61,9)	
Summe	34 (100)	21 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-1598 zeigt die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 zu verschiedenen Zeitpunkten. In der AR101-Gruppe lag die mittels FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zu Studienbeginn bei 4,706 Punkten (SD: 1,479 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,67 Punkte (SD: 1,179 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 36/46 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 23/27 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die mittels FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zu Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,515 Punkte (SD: 1,147 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,676 Punkte (SD: 0,844 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,580). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1599).

Tabelle 4-1600: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	88	3,99	4,036 (1,32)		44	3,93	4,015 (1,31)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	14	4,69	4,995 (1,428)	0,385 (1,119)	1	4,69	4,69 (-)	-1,179 (-)	1,563	-0,939634 -4,066252	0,200	-
Exit-*DBPCFC*	65	3,55	3,589 (1,59)	-0,336 (1,451)	42	2,87	3,1 (1,113)	-0,911 (1,131)	0,576	0,045448-1,105552	0,034	0,4349 (0,0384-0,8314)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)												

Tabelle 4-1601: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	31 (48,44)	24 (58,54)	0,3121
MID < 0,5	33 (51,56)	17 (41,46)	
Summe	64 (100)	41 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-1600 stellt die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 zu verschiedenen Zeitpunkten dar. In der AR101-Gruppe wurde zu Studienbeginn im Mittel über FAQLQ eine Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität in Höhe von 4,036 Punkten (SD: 1,32 Punkte) erhoben, in der Placebo-Gruppe lag das Risiko bei einem Mittelwert in Höhe von 4,015 Punkten (SD: 1,31 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 65/88 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 42/44 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die mittels FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zu Studienende in der Gruppe mit AR101-Behandlung im Mittel leicht um -0,336 Punkte (SD: 1,451 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,911 Punkte (SD: 1,131 Punkte). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen lag nicht vor (p = 0,9254). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1601).

Tabelle 4-1602: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,61	0,0333
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,01	0,9238
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-1602 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,9238).

Tabelle 4-1603: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	29	4,995	4,656 (1,225)		17	5,03	5,07 (1,183)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	12	4,094	3,94 (1,506)	-0,987 (1,172)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	17	4,249	4,094 (1,127)	-0,371 (0,949)	15	4,96	4,271 (1,511)	-0,635 (0,845)	0,264	-0,38856-0,916502	0,415	0,3023 (-0,396-1,0005)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)												

Tabelle 4-1604: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	9 (52,94)	8 (53,33)	0,9823
MID < 0,5	8 (47,06)	7 (46,67)	
Summe	17 (100)	15 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-1603 sind die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag die per FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in der AR101-Gruppe im Mittel bei 4,656 Punkten (SD: 1,225 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 5,07 Punkten (SD: 1,183 Punkte).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 17/29 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 15/17 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die über FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,371 Punkte (SD: 0,949 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,635 Punkte (SD: 0,845 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,415). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1604).

Tabelle 4-1605: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	57	4,34	4,252 (1,161)		20	4,45	4,302 (1,155)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	12	4,05	3,964 (1,111)	-0,493 (1,056)	1	3,90	3,897 (-)	-1,052 (,)	0,560	-1,85896-2,978008	0,621	-
Exit-*DBPCFC*	43	3,80	3,737 (1,144)	-0,412 (1,061)	18	3,32	3,411 (1,138)	-0,78 (0,896)	0,368	-0,203403 -0,938734	0,203	0,3677 (-0,1864-0,9218)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Tabelle 4-1606: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert

MID ≥ 0,5	17 (39,53)	10 (55,56)	0,2506
MID < 0,5	26 (60,47)	8 (44,44)	
Summe	43 (100)	18 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-1605 sind die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag die per FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in der AR101-Gruppe im Mittel bei 4,252 Punkten (SD: 1,161 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 4,302 Punkten (SD: 1,155 Punkte).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 43/57 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 18/20 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die über FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,412 Punkte (SD: 1,061 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,78 Punkte (SD: 0,896 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,621). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte mittels Responderanalyse kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1606).

Tabelle 4-1607: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,18	0,1433
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,15	0,7033
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-1607 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,7033).

Tabelle 4-1608: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	88	4,052	3,816 (1,654)		46	4,20	3,926 (1,424)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	11	2,343	3,181 (1,798)	-0,237 (1,049)	2	4,50	4,502 (0,756)	0,277 (1,009)	-0,047	-0,299994 -0,205116	0,568	-0,5389 (-2,0723-0,9946)
Exit-*DBPCFC*	69	3,58	3,808 (1,506)	-0,099 (1,035)	42	3,67	3,662 (1,549)	-0,132 (0,882)	0,033	-0,354412 -0,419579	0,868	0,0335 (0,0335-0,0335)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall												

Tabelle 4-1609: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	18 (26,09)	15 (37,5)	0,2113
MID < 0,5	51 (73,91)	25 (62,5)	
Summe	69 (100)	40 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-1608 zeigt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von weiblichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 In der AR101-Gruppe lag die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 3,816 Punkten (SD: 1,654 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 3,926 Punkten (SD: 1,424 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 69/88 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 42/46 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,099 Punkte (SD: 1,035 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,132 Punkte (SD: 0,882 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,868). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen zeigen (s. Tabelle 4-1609).

Tabelle 4-1610: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	161	3,99	3,975 (1,383)		82	3,53	3,687 (1,272)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	26	4,34	4,22 (1,5)	-0,084 (0,884)	1	3,94	3,94 (-)	-1,577 (-)	1,492	-0,361859 -3,346713	0,110	-
Exit-*DBPCFC*	124	3,45	3,565 (1,232)	-0,28 (1,124)	78	3,30	3,539 (1,428)	-0,153 (0,996)	-0,127	-0,434249 -0,179326	0,414	-0,119 (-0,402-0,165)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)												

Tabelle 4-1611: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	45 (36,29)	24 (30,77)	0,4205
MID < 0,5	79 (63,71)	54 (69,23)	
Summe	124 (100)	78 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-1610 zeigt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von männlichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007. In der AR101-Gruppe lag die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 3,975 Punkten (SD: 1,383 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 3,687 Punkten (SD: 1,272 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 124/161 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 78/82 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,28 Punkte (SD: 1,124 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,153 Punkte (SD: 0,996 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen ($p = 0,414$). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von $\geq 0,5$ konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1611).

Tabelle 4-1612: Interaktionstest zur mittels FAQLQ - Parent Form erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,33	0,5676
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,95	0,3307
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-1612 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der von den Eltern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt in dieser Phase vor ($p = 0,3307$).

Tabelle 4-1613: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007

Zeitpunkt	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo

	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	28	4,429	4,66 (0,919)		17	4,89	4,752 (1,181)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	12	4,333	4,093 (1,026)	-0,337 (1,14)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	16	4,572	4,278 (1,24)	-0,281 (0,563)	13	4,08	4,172 (1,211)	-0,46 (0,622)	0,17853	-0,281748 -0,638809	0,4325	0,3135 (-0,4337-1,0608)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Tabelle 4-1614: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	6 (40)	4 (30,77)	0,7055
MID < 0,5	9 (60)	9 (69,23)	
Summe	15 (100)	13 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-1613 führt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bei 4,66 Punkten (SD: 0,919 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,172 Punkte (SD: 1,211 Punkte).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 16/28 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 13/17 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,281 Punkte (SD: 0,563 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei -0,46 Punkten (SD: 0,622 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war ein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,4325). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1614).

Tabelle 4-1615: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	56	4,06	4,204 (1,211)		20	4,42	4,391 (1,152)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	12	4,75	4,699 (1,43)	0,216 (0,545)	1	3,36	3,355 (-)	-2,248 (-)	2,464161	1,195267-3,733055	0,0015	-
Exit-*DBPCFC*	41	4,04	4,095 (1,133)	-0,096 (0,672)	17	3,63	3,97 (1,024)	-0,21 (0,955)	0,113516	-0,327802 -0,554834	0,6084	0,1513 (-0,4148-0,7173)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Tabelle 4-1616: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo

	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	12 (29,27)	5 (29,41)	1
MID < 0,5	29 (70,73)	12 (70,59)	
Summe	41 (100)	17 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-1615 führt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bei 4,204 Punkten (SD: 1,211 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,391 Punkte (SD: 1,152 Punkte).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 41/56 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 17/20 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,096 Punkte (SD: 0,672 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei -0,21 Punkten (SD: 0,955 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,6084). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1616).

Tabelle 4-1617: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,14	0,289
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,6	0,2091
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-1617 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der von den Eltern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren. Es liegt kein signifikant unterschiedlicher Behandlungseffekt in dieser Phase vor (p = 0,2091).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1618: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	74	4,01	4,129 (1,402)		27	4,37	4,154 (1,367)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	9	4,45	4,331 (1,587)	0,335 (1,339)	1	4,69	4,69 (-)	-1,179 (-)	1,513	-1,742578 -4,769358	0,315	-
Exit-*DBPCFC*	58	3,20	3,605 (1,626)	-0,457 (1,56)	26	3,11	3,329 (1,31)	-0,833 (0,895)	0,376	-0,315287 -1,067819	0,282	0,2718 (-0,2155-0,759)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)												

Tabelle 4-1619: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	28 (50)	13 (56,52)	0,5982
MID < 0,5	28 (50)	10 (43,48)	
Summe	56 (100)	23 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-1618 zeigt die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 zu verschiedenen Zeitpunkten. In der AR101-Gruppe lag die mittels

FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zu Studienbeginn bei 4,129 Punkten (SD: 1,402 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,154 Punkte (SD: 1,367 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 58/74 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 26/27 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die mittels FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zu Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,457 Punkte (SD: 1,56 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,833 Punkte (SD: 0,895 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,282). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen zeigen (s. Tabelle 4-1619).

Tabelle 4-1620: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	60	4,669	4,436 (1,407)		44	4,53	4,332 (1,257)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	12	4,655	4,713 (1,51)	0,034 (0,733)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	43	4,316	4,104 (1,48)	-0,32 (1,019)	39	3,17	3,506 (1,226)	-0,831 (1,13)	0,511	0,035909-0,986514	0,035	0,4821 (0,0399-0,9242)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Tabelle 4-1621: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	18 (42,86)	19 (48,72)	0,5967
MID < 0,5	24 (57,14)	20 (51,28)	
Summe	42 (100)	39 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-1620 stellt die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 zu verschiedenen Zeitpunkten dar. In der AR101-Gruppe wurde zu Studienbeginn im Mittel über FAQLQ eine Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität in Höhe von 4,436 Punkten (SD: 1,407 Punkte) erhoben, in der Placebo-Gruppe lag das Risiko bei einem Mittelwert in Höhe von 4,332 Punkten (SD: 1,257 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 43/60 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 39/44 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die mittels FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zu Studienende in der Gruppe mit AR101-Behandlung im Mittel leicht um -0,32 Punkte (SD: 1,019 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,831 Punkte (SD: 1,13 Punkte). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen lag nicht vor (p = 0,035). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1621).

Tabelle 4-1622: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,59	0,0336
Asthma Nein vs. Ja	0,19	0,6675
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-1622 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,6675).

Tabelle 4-1623: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	54	4,38	4,371 (1,104)		23	4,77	4,605(1,149)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	17	4,02	3,839 (1,249)	-0,782 (0,967)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	36	3,83	3,763 (1,128)	-0,48 (1,032)	21	3,65	3,724 (1,267)	-0,731 (0,855)	0,249	-0,28566-0,783321	0,355	0,2608 (-0,2795-0,8011)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)												

Tabelle 4-1624: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	16 (44,44)	11 (52,38)	0,5627
MID < 0,5	20 (55,56)	10 (47,62)	
Summe	36 (100)	21 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-1623 sind die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag die per FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in der AR101-Gruppe im Mittel bei 4,371 Punkten (SD: 1,104 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 4,605 Punkten (SD: 1,149 Punkte).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 36/54 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 21/23 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die über FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,482 Punkte (SD: 1,032 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,731 Punkte (SD: 0,855 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,355). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1624).

Tabelle 4-1625: Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	32	4,676	4,417 (1,345)		14	4,81	4,737 (1,358)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	7	4,073	4,225 (1,462)	-0,638 (1,516)	1	3,90	3,897 (-)	-1,052 (-)	0,414	-3,550946 -4,379064	0,807	-
Exit-*DBPCFC*	24	3,98	3,95 (1,177)	-0,278 (1,019)	12	4,11	3,938 (1,584)	-0,685 (0,914)	0,406	-0,302395 -1,114829	0,252	0,4238 (-0,276-1,1237)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)												

Tabelle 4-1626: Responderanalyse zum Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	10 (41,67)	7 (58,33)	0,345
MID < 0,5	14 (58,33)	5 (41,67)	
Summe	24 (100)	12 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-1625 sind die Veränderungen der mittels FAQLQ erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag

die per FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität in der AR101-Gruppe im Mittel bei 4,417 Punkten (SD: 1,345 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 4,737 Punkten (SD: 1,358 Punkte).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 24/32 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 12/14 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Die über FAQLQ erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,278 Punkte (SD: 1,019 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,685 Punkte (SD: 0,914 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,252). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1626).

Tabelle 4-1627: Interaktionstest zur mittels FAQLQ erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,19	0,1423
Asthma Nein vs. Ja	0,51	0,4756
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-1627 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,4756).

Tabelle 4-1628: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	122	4,32	4,078 (1,527)		52	3,96	3,868 (1,391)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	17	4,38	3,945 (1,598)	-0,054 (1,135)	2	4,49	4,489 (0,776)	-0,293 (1,815)	0,239	-1,631393 -2,109579	-0,274	0,2131 (-1,2536-1,6799)
Exit-*DBPCFC*	91	3,58	3,771 (1,422)	-0,274 (1,166)	50	3,41	3,598 (1,681)	-0,185 (1,019)	-0,089	-0,48288-0,305768	0,658	-0,0798 (-0,4296-0,27)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Tabelle 4-1629: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	29 (31,87)	16 (33,33)	0,8607
MID < 0,5	62 (68,13)	32 (66,67)	
Summe	91 (100)	48 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-1628 zeigt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von Patienten mit Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007. In der AR101-Gruppe lag die mittels FAQLQ

über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 4,078 Punkten (SD: 1,527 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 3,868 Punkten (SD: 1,391 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 91/122 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 50/52 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,274 Punkte (SD: 1,166 Punkte). In der Placebo-Gruppe lag eine Verschlechterung um im Mittel 0,185 Punkte (SD: 1,019 Punkte) vor. Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen ($p = 0,658$). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von $\geq 0,5$ konnte mittels Responderanalyse kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1629).

Tabelle 4-1630: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	127	3,859	3,765 (1,429)		76	3,59	3,707 (1,289)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	20	3,787	3,883 (1,718)	-0,191 (0,699)	1	3,97	3,968 (-)	-0,436 (-)	0,244	-1,262298 -1,751294	0,737	-
Exit-*DBPCFC*	102	3,485	3,546 (1,255)	-0,163 (1,029)	70	3,63	3,571 (1,304)	-0,118 (0,915)	-0,045	-0,346465 -0,256487	0,769	-0,046 (-0,35-0,258)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Tabelle 4-1631: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	34 (33,33)	23 (32,86)	0,948
MID < 0,5	68 (66,67)	47 (67,14)	
Summe	102 (100)	70 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-1630 zeigt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von Patienten ohne Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007. In der AR101-Gruppe lag die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 3,765 Punkten (SD: 1,429 Punkte), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 3,707 Punkten (SD: 1,289 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 102/127 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 70/76 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbessert sich die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,163 Punkte (SD: 1,029 Punkte), in der Placebo-Gruppe verbesserte sie sich um im Mittel -0,118 Punkte (SD: 0,915 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht statistisch signifikant (p = 0,769). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen zeigen (s. Tabelle 4-1631).

Tabelle 4-1632: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,33	0,568
Asthma Nein vs. Ja	0,62	0,431
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-1632 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der von den Eltern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,431).

Tabelle 4-1633: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	53	4,30	4,421 (0,925)		23	4,89	4,791 (1,018)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	17	4,44	4,38 (1,087)	-0,157 (0,995)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	34	4,14	4,154 (1,013)	-0,197 (0,554)	18	3,88	3,93 (0,892)	-0,644 (0,66)	0,446905	0,097917-0,795893	0,0131	0,7693 (0,1759-1,3627)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)												

Tabelle 4-1634: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	10 (30,3)	8 (44,44)	0,3125
MID < 0,5	23 (69,7)	10 (55,56)	
Summe	33 (100)	18 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-1633 führt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bei 4,421 Punkten (SD: 0,925 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,791 Punkte (SD: 1,018 Punkte).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 34/53 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 18/23 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,197 Punkte (SD: 0,554 Punkte) festzustellen. In der Placebo-Gruppe verbessert sich dieser Wert im Mittel um -0,644 Punkte (SD: 0,66 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,0131). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1634).

Tabelle 4-1635: Veränderungen der von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität (FAQLQ – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	31	4,304	4,245 (1,441)		14	3,98	4,173 (1,319)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	7	4,79	4,435 (1,702)	0,168 (0,738)	1	3,36	3,355 (,)	-2,248 (,)	0,446905	0,097917-0,795893	0	-
Exit-*DBPCFC*	23	4,207	4,137 (1,363)	-0,073 (0,765)	12	3,83	4,248 (1,363)	0,17 (0,827)	-0,243044	-0,812374 -0,326287	0,3914	-0,3185 (-1,0205-0,3834)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)												

Tabelle 4-1636: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuern der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) der über FAQLQ erfassten Nahrungsmittel-spezifischen Lebensqualität bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	8 (34,78)	1 (8,33)	0,1211
MID < 0,5	15 (65,22)	11 (91,67)	
Summe	23 (100)	12 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-1635 führt die Veränderungen der mittels FAQLQ über die Eltern erhobenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität von Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-

Gruppe die mittels FAQLQ über die Eltern erhobene Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität bei 4,245 Punkten (SD: 1,441 Punkte), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,173 Punkte (SD: 1,319 Punkte).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 23/31 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 12/14 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung in Höhe von -0,073 Punkten (SD: 0,765 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag die entsprechende Verschlechterung bei 0,17 Punkten (SD: 0,827 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,3914). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1636).

Tabelle 4-1637: Interaktionstest zur mittels FAQLQ-Parent Form erfassten Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,26	0,2641
Asthma Nein vs. Ja	5,99	0,0165
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-1637 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAQLQ erhobenen Veränderungen der von den Eltern wahrgenommenen Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag ein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,0165).

4.3.1.3.2.9 Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie - RCT

Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie in der Studie ARC003

Das Food Allergy Independent Vergleich (FAIM) ist ein etabliertes und validiertes Instrument, das die selbstberichtete Wahrnehmung des Schweregrads der Lebensmittelallergie und des damit verbundenen Risikos für anaphylaktische Reaktionen aufgrund seiner Erkrankung widerspiegelt (75, 79). Der Fragebogen bezieht sich in einzelnen Domänen auf die Bereiche der Wahrnehmung der Schwere der Nahrungsmittelallergie und des damit verbundenen Risikos einer allergischen Reaktion. Für die Gesamtpunktzahl wurde der Durchschnitt aller Fragen berechnet, wobei generell eine Verringerung der Punktzahl auf der Skala von 1 bis 7 eine Verbesserung darstellt.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1638: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	68	3,667	3,681 (0,998)		26	3,917	3,949 (0,888)					
Early Termination Visit	9	3,667	3,759 (1,239)	0,296 (1,160)	3	3,833	4,167 (0,577)	0,000 (0,667)	0,296296	-1,307298 -1,899891	0,6892	0,30066 (-1,01153-1,61285)
Exit-*DBPCFC*	52	3,333	3,260 (0,887)	-0,430 (0,899)	21	3,333	3,508 (1,173)	-0,317 (0,962)	-0,112540	-0,588608 -0,363529	0,6387	-0,1244 (-0,6345-0,3857)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1639: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	28 (56,00)	10(47,62)	0,5181
MID < 0,5	22 (44,00)	11(52,38)	
Summe	50 (100)	21(100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1638 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei weiblichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie zu Studienbeginn bei 3,681 Punkten (SD: 0,998), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 3,949 (SD: 0,888).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 52/68 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 21/26 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zu Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,430 Punkte (SD: 0,899 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,317 Punkte (SD: 0,962 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,6387). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-272).

Tabelle 4-1640: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	89	3,500	3,524 (1,016)		32	3,500	3,469 (0,997)		-	-	-	-
Early Termination Visit	16	3,333	3,500 (1,068)	0,281 (0,586)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	60	3,000	3,089 (0,833)	-0,455 (0,942)	30	3,333	3,289 (0,911)	-0,139 (1,106)	-0,315913	-0,761455 -0,129628	0,1623	-0,3196 (-0,7616-0,1224)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1641: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	27 (45,76)	11 (36,67)	0,4122
MID < 0,5	32 (54,24)	19 (63,33)	
Summe	59 (100)	30 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1640 stellt die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei männlichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dar. In der AR101-Gruppe wurde zu Studienbeginn im Mittel über FAIM ein durch die eigene Erdnussallergie wahrgenommenes Risiko in Höhe von 3,524 Punkten (SD: 1,016) erhoben, in der Placebo-Gruppe lag das Risiko bei einem Mittelwert in Höhe von 3,469 (SD: 0,997).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 60/89 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 30/32 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zu Studienende in der Gruppe mit AR101-Behandlung im Mittel leicht um -0,455 Punkte (SD: 0,942 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,139 Punkte (SD: 1,106 Punkte). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen lag nicht vor (p = 0,1623). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1641).

Tabelle 4-1642: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,99	0,1599
Geschlecht	0,06	0,8002
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1642 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,8002).

Tabelle 4-1643: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	47	3,833	3,791 (0,870)		14	4,000	4,190 (0,879)		-	-	-	-
Early Termination Visit	11	3,500	3,606 (1,031)	-0,045 (0,901)	1	4,000	4,000 (-)	0,500 (-)	-0,545455	-2,642037 -1,551128	0,5750	-
Exit-*DBPCFC*	32	3,417	3,417 (0,769)	-0,469 (0,620)	13	3,833	3,872 (0,667)	-0,372 (0,691)	-0,096955	-0,521832 -0,327922	0,6477	-0,1548 (-0,8003-0,4906)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1644: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	14 (43,75)	4 (30,77)	0,4205
MID < 0,5	18 (56,25)	9 (69,23)	
Summe	32 (100)	13 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1643 sind die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag das per FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie In der AR101-Gruppe im Mittel bei 3,791 Punkten (SD: 0,870), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 4,190 (SD: 0,879).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 32/47 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 13/14 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das über FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,469 Punkte (SD: 0,620 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,372 Punkte (SD: 0,691 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,6477). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-274).

Tabelle 4-1645: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	48	3,833	3,642 (0,890)		15	3,500	3,500 (0,642)		-	-	-	-
Early Termination Visit	7	2,833	3,048 (0,672)	-0,452 (0,994)	1	2,167	2,167 (-)	-1,000 (-)	0,547619	-2,052623 -3,147861	0,6248	-
Exit-*DBPCFC*	38	3,000	3,092 (0,809)	-0,544 (0,993)	13	3,167	3,231 (0,587)	-0,231 (0,547)	-0,313090	-0,896974 -0,270793	0,2865	-0,3532 (-0,9867-0,2803)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1646: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert

MID ≥ 0,5	22 (57,89)	5 (38,46)	0,2256
MID < 0,5	16 (42,11)	8 (61,54)	
Summe	38 (100)	13 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1645 sind die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag das per FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie In der AR101-Gruppe im Mittel bei 3,642 Punkten (SD: 0,890), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 3,500 (SD: 0,642).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 38/48 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 13/15 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das über FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,544 Punkte (SD: 0,993 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,231 Punkte (SD: 0,547 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,2865). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1646).

Tabelle 4-1647: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,31	0,2553
Geschlecht	0,01	0,9203
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1647 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,9203).

Tabelle 4-1648: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	112	4,438	4,459 (0,895)		30	4,563	4,700 (1,034)		-	-	-	-
Early Termination Visit	13	4,375	4,385 (0,937)	-0,442 (1,298)	4	5,188	4,844 (1,188)	-0,156 (0,702)	-0,286058	-1,751450 -1,179335	0,6832	-0,2533 (-1,3772-0,8706)
Exit-*DBPCFC*	94	3,938	4,088 (0,983)	-0,314 (0,909)	27	4,250	4,347 (0,856)	-0,229 (0,962)	-0,084722	-0,503662 -0,334218	0,6894	-0,0929 (-0,5433-0,3576)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1649: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	40 (44,44)	10 (41,67)	0,8075
MID < 0,5	50 (55,56)	14 (58,33)	
Summe	90 (100)	24 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1648 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von weiblichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 4,459 Punkten (SD: 0,895), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 4,700 (SD: 1,034).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 94/112 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 27/30 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,314 Punkte (SD: 0,909 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,229 Punkte (SD: 0,962 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,6894). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte mittels Responderanalyse kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-276).

Tabelle 4-1650: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	155	4,375	4,402 (0,913)		60	4,500	4,425 (0,880)		-	-	-	-
Early Termination Visit	28	3,875	3,888 (0,846)	-0,370 (0,850)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	116	4,125	4,139 (0,974)	-0,241 (0,984)	55	4,375	4,457 (0,846)	0,028 (0,990)	-0,268928	-0,590968 -0,053112	0,1011	-0,274 (-0,600-0,051)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1651: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	47 (41,59)	21 (38,89)	0,7394
MID < 0,5	66 (58,41)	33 (61,11)	
Summe	113 (100)	54 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1650 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von männlichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 4,402 Punkten (SD: 0,913), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 4,425 (SD: 0,880).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 116/155 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 55/60 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,241 Punkte (SD: 0,984 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,028 Punkte (SD: 0,990 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,1011). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1651).

Tabelle 4-1652: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,02	0,0835
Geschlecht	1,02	0,9530
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1652 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des von den Eltern wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,9530).

Tabelle 4-1653: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	47	4,500	4,473 (0,996)		14	4,875	4,982 (0,762)		-	-	-	-
Early Termination Visit	10	4,500	4,700 (1,295)	0,275 (0,803)	1	5,750	5,750 (-)	0,250 (-)	0,025000	-1,880661 -1,930661	0,9770	-
Exit-*DBPCFC*	31	4,250	4,508 (1,001)	-0,065 (0,777)	12	5,125	5,063 (1,280)	0,167 (1,358)	-0,231183	-0,895783 -0,433418	0,4863	-0,2446 (-0,9130-0,4238)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1654: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	10 (32,26)	4 (33,33)	0,9462
MID < 0,5	21 (67,74)	8 (66,67)	
Summe	31 (100)	12 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1653 führt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie bei 4,473 Punkten (SD: 0,996), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,982 (SD: 0,762).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 31/47 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 12/14 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,065 Punkte (SD: 0,777 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei -0,167 Punkten (SD: 1,358 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,4863). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-278).

Tabelle 4-1655: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	46	5,000	4,924 (1,019)		15	4,750	4,867 (1,026)		-	-	-	-
Early Termina-tion Visit	7	4,750	5,071 (1,115)	-0,107 (0,453)	1	4,250	4,250 (-)	-0,500 (-)	0,392857	-0,792555 -1,578269	0,4484	-
Exit-*DBPCFC*	36	4,625	4,632 (0,891)	-0,364 (0,944)	11	4,500	5,023 (0,971)	0,114 (0,540)	-0,477922	-1,083169 -0,127325	0,1187	-0,5624 (-1,2496-0,1247)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1656: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	19 (54,29)	3 (27,27)	0,1177
MID < 0,5	16 (45,71)	8 (72,73)	
Summe	35 (100)	11 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1655 führt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie bei 4,924 Punkten (SD: 1,019), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,867 (SD: 1,026).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 36/46 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 11/15 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,364 Punkte (SD: 0,944 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei -0,114 Punkten (SD: 0,540 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,1187). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1656).

Tabelle 4-1657: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,69	0,1045
Geschlecht	1,46	0,2295
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1657 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des von den Eltern wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,2295).

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-1658: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei den Patienten aus Nordamerika zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	132	3,667	3,591 (1,047)		49	3,667	3,602 (0,885)		-	-	-	-
Early Termination Visit	22	3,333	3,553 (1,099)	0,311 (0,861)	2	4,333	4,333 (0,707)	0,000 (0,943)	0,310606	-1,014273 -1,635485	0,6316	0,3751 (-1,0764-1,8265)
Exit-*DBPCFC*	96	3,167	3,179 (0,858)	-0,463 (0,934)	44	3,333	3,352 (0,995)	-0,144 (1,051)	-0,318827	-0,670235 -0,032582	0,0750	-0,3301 (-0,6903-0,0300)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1659: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei den Patienten aus Nordamerika im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	48 (51,06)	16 (36,36)	0,1066
MID < 0,5	46 (48,94)	28 (63,64)	
Summe	94 (100)	44 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1658 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei den Patienten aus Nordamerika zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie zu Studienbeginn bei 3,591 Punkten (SD: 1,047), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 3,602 Punkte (SD: 0,885).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 96/132 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 44/49 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zu Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,463 Punkte (SD: 0,934), in der Placebo-Gruppe um -0,144 Punkte (SD: 1,051 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,0750). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1659).

Tabelle 4-1660: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei den Patienten aus Europa zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	25	3,667	3,600 (0,789)		9	4,000	4,130 (1,328)		-	-	-	-
Early Termination Visit	3	4,167	3,889 (1.437)	0,111 (0,347)	1	3,833	3,833 ()	0,000 (,)	0,111111	-1,612604 -1,834826	0,8075	
Exit-*DBPCFC*	16	2,917	3,104 (0,888)	-0,322 (0,830)	7	3,333	3,548 (1,250)	-0,643 (0,945)	0,320635	-0,506107 -1,147376	0,4280	0,3884 (-0,5161-1,2929)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1661: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei den Patienten aus Europa im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	7 (46,67)	7 (46,67)	0,2773
MID < 0,5	8 (53,33)	2 (28,57)	
Summe	15 (100)	7 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1660 stellt die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei den Patienten aus Europa zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dar. In der AR101-Gruppe wurde zu Studienbeginn im Mittel über FAIM ein durch die eigene Erdnussallergie wahrgenommenes Risiko in Höhe von 3,600 Punkten (SD: 0,789) erhoben, in der Placebo-Gruppe lag das Risiko bei einem Mittelwert in Höhe von 4,130 (SD: 1,328).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 16/25 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 7/9 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zu Studienende in der Gruppe mit AR101-Behandlung im Mittel leicht um -0,322 Punkte (SD: 0,830 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,643 Punkte (SD: 0,945 Punkte). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen lag nicht vor (p = 0,4280). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte mittels Responderanalyse kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1661).

Tabelle 4-1662: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,01	0,1580
Region Europa vs. Nordamerika	0,08	0,7754
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1662 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 8 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,7754).

Tabelle 4-1663: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei den Patienten aus Nordamerika zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	73	3,833	3,772 (0,852)		27	3.833	3,790 (0,805)		-	-	-	-
Early Termination Visit	13	3.333	3,205 (0,965)	-0,397 (1,029)	2	3.083	3,083 (1,296)	-0,250 (1,061)	-0,147436	-1,839411 -1,544539	0,8536	-0,1536 (-1,6433-1,3361)
Exit-*DBPCFC*	57	3,167	3,287 (0,828)	-0,477 (0,879)	24	3,417	3,563 (0,722)	-0,243 (0,496)	-0,233553	-0,614875 -0,147769	0,2264	-0,3004 (-0,7795-0,1788)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1664: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei den Patienten aus Nordamerika im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	28 (49,12)	8 (33,33)	0,1916
MID < 0,5	29 (50,88)	16 (66,67)	
Summe	57 (100)	24 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1663 sind die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei den Patienten aus Nordamerika zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag das per FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie In der AR101-Gruppe im Mittel bei 3,772 Punkten (SD: 0,852), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 3,790 (SD: 0,805).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 57/73 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 24/27 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das über FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,477 Punkte (SD: 0,879 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,243 Punkte (SD: 0,496 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,2264). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1664).

Tabelle 4-1665: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei den Patienten aus Europa zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	22	3,500	3,530 (0,958)		2	4,417	4,417 (1,296)		-	-	-	-
Early Termination Visit	5	3.833	3,867 (0,691)	0,300 (0,274)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	13	2,833	3,038 (0,664)	-0,654 (0,636)	2	3,417	3,417 (0,354)	-1,000 (1,650)	0,346154	-0,906941 -1,599249	0,5609	0,4869 (-1,0120-1,9858)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1666: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei den Patienten aus Europa im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert

MID ≥ 0,5	8 (61,54)	1 (50)	0,7565
MID < 0,5	5 (38,46)	1 (50)	
Summe	13 (100)	2 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1665 sind die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei den Patienten aus Europa zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag das per FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie In der AR101-Gruppe im Mittel bei 3,530 Punkten (SD: 0,958), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 4,417 (SD: 1,296).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 13/22 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 2/2 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das über FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,654 Punkte (SD: 0,636 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -1,000 Punkte (SD: 1,650 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,5609). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1666).

Tabelle 4-1667: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,34	0,2505
Region Europa vs. Nordamerika	1,40	0,2394
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1667 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,2394).

Tabelle 4-1668: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der nordamerikanischen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	224	4,500	4,467 (0,929)		71	4,500	4,579 (0,951)		-	-	-	-
Early Termination Visit	37	4,125	4,081 (0,893)	-0,365 (1,023)	3	5,750	4,917 (1,443)	-0,292 (0,794)	-0,073198	-1,303199 -1,156803	0,9047	-0,0742 (-1,2509-1,1025)
Exit-*DBPCFC*	172	4,125	4,179 (0,999)	-0,254 (0,981)	65	4,500	4,431 (0,835)	-0,081 (1,030)	-0,172349	-0,461666 -0,116968	0,2417	-0,174 (-0,464-0,116)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1669: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten nordamerikanischen im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	68 (40,24)	26 (41,27)	0,8866
MID < 0,5	101 (59,76)	37 (58,73)	
Summe	169 (100)	63 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1668 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von nordamerikanischen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 4,467 Punkten (SD: 0,929), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 4,579 (SD: 0,951).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 172/224 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 65/71 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,254 Punkte (SD: 0,981 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,081 Punkte (SD: 1,030 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,2417). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1669).

Tabelle 4-1670: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der europäischen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	43	4,375	4,209 (0,734)		19	4,500	4,283 (0,868)		-	-	-	-
Early Termination Visit	4	3,438	3,719 (0,976)	-0,750 (0,696)	1	4,625	4,625 (-)	0,250 (-)	-1,000000	-4,457773 -2,457773	0,3394	-
Exit-*DBPCFC*	38	3,563	3,832 (0,814)	-0,371 (0,781)	17	4,125	4,382 (0,911)	0,075 (0,766)	-0,446324	-0,930644 -0,037997	0,0700	-0,5867 (-1,2053-0,0318)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1671: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei den Patienten aus Europa im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	19 (55,88)	5 (33,33)	0,1456
MID < 0,5	15 (44,12)	10 (66,67)	
Summe	34 (100)	15 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1670 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von europäischen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 4,209 Punkten (SD: 0,734), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 4,283 (SD: 0,868).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 38/43 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 17/19 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,371 Punkte (SD: 0,781 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,075 Punkte (SD: 0,766 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,0700). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1671).

Tabelle 4-1672: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,01	0,0839
Region Europa vs. Nordamerika	0,06	0,8145
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1672 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des von den Eltern wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 4 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,8145).

Tabelle 4-1673: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der nordamerikanischen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	72	5,000	4,951 (0,900)		27	4,750	4,898 (0,913)		-	-	-	-
Early Termination Visit	12	5,000	5,146 (1,170)	0,021 (0,779)	2	5,000	5,000 (1,061)	-0,125 (0,530)	0,145833	-1,121827 -1,413493	0,8063	0,2068 (-1,2922-1,7057)
Exit-*DBPCFC*	55	4,500	4,659 (0,957)	-0,278 (0,915)	21	4,750	5,179 (1.055)	0,310 (0,833)	-0,587302	-1,044935 - -0,129668	0,0126	-0,6667 (-1,1819--0,1515)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1674: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei den Patienten aus Nordamerika im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	25 (46,3)	5 (23,81)	0,0743
MID < 0,5	29 (53,7)	16 (76,19)	
Summe	54 (100)	21 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1673 führt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von nordamerikanischen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie bei 4,951 Punkten (SD: 0,900), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,898 (SD: 0,913).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 55/72 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 21/27 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,278 Punkte (SD: 0,915 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei -0,310 Punkten (SD: 0,833 Punkte). Der Unterschied war zwischen den Gruppen statistisch signifikant (p = 0,0126). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte mittels Responderanalyse kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1674).

Tabelle 4-1675: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der europäischen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	21	4,000	3,821 (0,972)		2	5,250	5,250 (0,707)		-	-	-	-
Early Termination Visit	5	4,000	4,150 (1,069)	0,350 (0,379)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	12	4,125	4,188 (0,770)	0,021 (0,652)	2	3,625	3,625 (0,884)	-1,625 (1,591)	1,645833	0,355619-2,936048	0,0167	2,2928 (0,5717-4,0140)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1676: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei den Patienten aus Europa im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	4 (33,33)	2 (100)	0,0778
MID < 0,5	8 (66,67)	0 (0)	
Summe	12 (100)	2 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1675 führt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von europäischen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie bei 3,821 Punkten (SD: 0,972), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 5,250 (SD: 0,707).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 12/21 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 2/2 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,021 Punkte (SD: 0,652 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei -1,625 Punkten (SD: 1,591 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war ein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,0167). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1676).

Tabelle 4-1677: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,95	0,0895
Region Europa vs. Nordamerika	0,04	0,8414
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1677 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des von den Eltern wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,8414).

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1678: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten mit Nachbeobachtung zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	108	3,667	3,620 (0,964)		47	3,667	3,638 (0,945)		-	-	-	-
Early Termination Visit	0	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	98	3,083	3,151 (0,805)	-0,451 (0,911)	46	3,417	3,460 (1,021)	-0,167 (1,047)	-0,284211	-0,624122 -0,055701	0,1006	-0,2991 (-0,6529-0,0547)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1679: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Nachbeobachtung im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	48 (50,53)	18 (39,13)	0,7007
MID < 0,5	47 (49,47)	28 (60,87)	
Summe	95 (100)	46 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1678 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei nachbeobachteten Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie zu Studienbeginn bei 3,620 Punkten (SD: 0,964), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 3,638 (SD: 0,945).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 98/108 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 46/47 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zu Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,451 Punkte (SD: 0,911 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,167 Punkte (SD: 1,047 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,1006). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1679).

Tabelle 4-1680: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten ohne Nachbeobachtung zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	49	3,333	3,531 (1,106)		11	4,000	3,879 (1,106)		-	-	-	-
Early Termination Visit	25	3.500	3,593 (1,114)	0,287 (0,814)	3	3.833	4,167 (0,577)	0,000 (0,667)	0,286667	-0,723112 -1,296445	0,5646	0,3700 (-0,8315-1,5715)
Exit-*DBPCFC*	14	3,167	3,286 (1,203)	-0,393 (1,001)	5	2,833	2,633 (0,740)	-0,633 (1,010)	0,240476	-0,862312 -1,343264	0,6513	0,2534 (-0,7709-1,2777)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1681: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Nachbeobachtung im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	7 (50,00)	3 (60,00)	0,7007
MID < 0,5	7 (50,00)	2 (40,00)	
Summe	14 (100)	5 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1680 stellt die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei nicht nachbeobachteten Patienten 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dar. In der AR101-Gruppe wurde zu Studienbeginn im Mittel über FAIM ein durch die eigene Erdnussallergie wahrgenommenes Risiko in Höhe von 3,531 Punkten (SD: 1,106) erhoben, in der Placebo-Gruppe lag das Risiko bei einem Mittelwert in Höhe von 3,879 (SD: 1,106).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 14/49 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 5/11 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zu Studienende in der Gruppe mit AR101-Behandlung im Mittel leicht um -0,393 Punkte (SD: 1,001 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,633 Punkte (SD: 1,010 Punkte). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen lag nicht vor (p = 0,6513). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1681).

Tabelle 4-1682: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,00	0,1590
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,13	0,7230
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1682 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung im Alter von 8 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,7230).

Tabelle 4-1683: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten mit Nachbeobachtung zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	60	3,833	3,722 (0,852)		23	3,833	3,833 (0,807)		-	-	-	-
Early Termination Visit	0	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	59	3,167	3,240 (0,798)	-0,475 (0,839)	23	3,500	3,609 (0,722)	-0,225 (0,434)	-0,249939	-0,616706 -0,116828	0,1789	-0,3375 (-0,8221-0,1471)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1684: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	29 (49,15)	7 (30,43)	0,1249
MID < 0,5	30 (50,85)	16 (69,57)	
Summe	59 (100)	23 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1683 sind die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei nachbeobachteten Patienten 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag das per FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie In der AR101-Gruppe im Mittel bei 3,722 Punkten (SD: 0,852), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 3,833 (SD: 0,807).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 59/60 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 23/23 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das über FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,475 Punkte (SD: 0,839 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,225 Punkte (SD: 0,434 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,1789). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1684).

Tabelle 4-1685: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten ohne Nachbeobachtung zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	35	3,833	3,705 (0,935)		6	3,833	3,833 (0,994)		-	-	-	-
Early Termination Visit	18	3,500	3,389 (0,929)	-0,204 (0,932)	2	3,083	3,083 (1.296)	-0,250 (1,061)	0,046296	-1,424446 -1,517038	0,9480	0,0520 (-1,4090-1,5129)
Exit-*DBPCFC*	11	3,333	3,242 (0,864)	-0,697 (0,849)	3	3,167	3,111 (0,096)	-0,889 (1,437)	0,191919	-1,187755 -1,571593	0,7670	0,2132 (-1,0658-1,4923)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1686: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert

MID ≥ 0,5	7 (63,64)	2 (66,67)	0,9227
MID < 0,5	4 (36,36)	1 (33,33)	
Summe	11 (100)	3 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1685 sind die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei nicht nachbeobachteten Patienten 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag das per FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie In der AR101-Gruppe im Mittel bei 3,705 Punkten (SD: 0,935), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 3,833 (SD: 0,994).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 11/35 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 3/6 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das über FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,697 Punkte (SD: 0,849 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,889 Punkte (SD: 1,437 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,7670). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte mittels Responderanalyse kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1686).

Tabelle 4-1687: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,34	0,2495
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	2,00	0,1602
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1687 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,1602).

Tabelle 4-1688: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten mit Nachbeobachtung zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	191	4,375	4,364 (0,878)		77	4,500	4,515 (0,931)		-	-	-	-
Early Termination Visit	0	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	188	4,000	4,104 (0,975)	-0,266 (0,983)	76	4,438	4,461 (0,830)	-0,049 (0,978)	-0,217273	-0,486625 -0,052080	0,1134	-0,222 (-0,496-0,052)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1689: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Nachbeobachtung im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	78 (43,09)	30 (41,67)	0,8359
MID < 0,5	103 (56,91)	42 (58,33)	
Summe	181 (100)	72 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1688 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von nachbeobachteten Patienten 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 4,375 Punkten (SD: 0,878), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 4,515 (SD: 0,931).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 188/191 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 76/77 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,266 Punkte (SD: 0,983 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,049 Punkte (SD: 0,978 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,1134). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1689).

Tabelle 4-1690: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten ohne Nachbeobachtung zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	76	4,625	4,581 (0,956)		13	4,750	4,529 (1,012)		-	-	-	-
Early Termination Visit	41	4,000	4,046 (0,895)	-0,394 (1,001)	4	5,188	4,844 (1,188)	-0,156 (0,702)	-0,237500	-1,277092 -0,802092	0,6471	-0,2475 (-1,2766-0,7817)
Exit-*DBPCFC*	22	4,250	4,216 (1,004)	-0,335 (0,628)	6	3,938	3,917 (0,964)	-0,083 (1,131)	-0,251894	-0,963480 -0,459692	0,4733	-0,3478 (-1,2551-0,5595)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1691: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Nachbeobachtung im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	9 (40,91)	1 (16,67)	0,272
MID < 0,5	13 (59,09)	5 (83,33)	
Summe	22 (100)	6 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1690 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von nicht nachbeobachteten Patienten 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 4,581 Punkten (SD: 0,956), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 4,529 (SD: 1,012).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 22/76 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 6/13 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,335 Punkte (SD: 0,628 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,083 Punkte (SD: 1,131 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,4733). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1691).

Tabelle 4-1692: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,00	0,0843
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,10	0,7479
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1692 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des von den Eltern wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung im Alter von 4 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,7479).

Tabelle 4-1693: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten mit Nachbeobachtung zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	58	4,750	4,681 (0,975)		23	4,750	4,924 (0,937)		-	-	-	-
Early Termination Visit	0	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	57	4,250	4,478 (0,897)	-0,246 (0,891)	21	4,750	5,179 (1,055)	0,250 (0,844)	-0,495536	-0,943557 - -0,047515	0,0306	-0,5713 (-1,0809- -0,0617)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1694: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	26 (46,43)	6 (28,57)	0,1568
MID < 0,5	30 (53,57)	15 (71,43)	
Summe	59 (100)	21 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1693 führt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von nachbeobachteten Patienten 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie bei 4,681 Punkten (SD: 0,975), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,924 (SD: 0,937).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 57/58 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 21/23 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,246 Punkte (SD: 0,891 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei -0,250 Punkten (SD: 0,844 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war ein statistisch signifikant unterschiedlicher Behandlungseffekt festzustellen (p = 0,0306). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1694).

Tabelle 4-1695: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten ohne Nachbeobachtung zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	35	5,000	4,721 (1,123)		6	5,000	4,917 (0,785)		-	-	-	-
Early Termination Visit	17	4,750	4,853 (1,202)	0,118 (0,691)	2	5,000	5,000 (1,061)	-0,125 (0,530)	0,242647	-0,833933 -1,319227	0,6405	0,3758 (-1,0942-1,8459)
Exit-*DBPCFC*	10	5,125	5,125 (1,029)	-0,100 (0,818)	2	3,625	3,625 (0,884)	-1,000 (2,475)	0,900000	-1,002418 -2,802418	0,3166	0,8944 (-0,6654-2,4542)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1696: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert

MID ≥ 0,5	3 (30,00)	1 (50,00)	0,5839
MID < 0,5	7 (70,00)	1 (50,00)	
Summe	10 (100)	2 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1695 führt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von nicht nachbeobachteten Patienten 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie bei 4,721 Punkten (SD: 1,123), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,917 (SD: 0,785).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 10/35 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 2/6 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,100 Punkte (SD: 0,818 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei -1,000 Punkten (SD: 2,475 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,3166). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1696).

Tabelle 4-1697: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,75	0,1008
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,13	0,7202
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1697 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des von den Eltern wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,7202).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1698: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	91	3,667	3,668 (1,044)		34	4,000	3,760 (0,968)		-	-	-	-
Early Termination Visit	18	3,917	3,898 (1,129)	0,306 (0,893)	3	3,833	4,167 (0,577)	0,000 (0,667)	0,305556	-0,833040 -1,444151	0,5809	0,3682 (-0,8591-1,5956)
Exit-*DBPCFC*	60	3,000	3,206 (0,902)	-0,475 (0,919)	28	3,333	3,304 (0,962)	-0,339 (1,107)	-0,135291	-0,583641 -0,313060	0,5501	-0,1393 (-0,5896-0,3110)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1699: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	30 (50,85)	13 (46,43)	0,7001
MID < 0,5	29 (49,15)	15 (53,57)	
Summe	59 (100)	28 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1698 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Patienten mit Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie zu Studienbeginn bei 3,668 Punkten (SD: 1,044), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 3,760 (SD: 0,968).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 60/91 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 28/34 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zu Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,475 Punkte (SD: 0,919 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,339 Punkte (SD: 0,962 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,5501). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte mittels Responderanalyse kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1699).

Tabelle 4-1700: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	66	3,500	3,487 (0,954)		24	3,500	3,576 (0,988)		-	-	-	-
Early Termination Visit	7	2,500	2,810 (0,597)	0,238 (0,623)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	52	3,167	3,125 (0,813)	-0,407 (0,925)	23	3,333	3,471 (1,104)	-0,058 (0,961)	-0,348696	-0,819150 -0,121759	0,1439	-0,3776 (-0,8752-0,1200)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1701: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	25 (50,00)	8 (34,78)	0,2249
MID < 0,5	25 (50,00)	15 (65,22)	
Summe	50 (100)	23 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1700 stellt die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Patienten ohne Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dar. In der AR101-Gruppe wurde zu

Studienbeginn im Mittel über FAIM ein durch die eigene Erdnussallergie wahrgenommenes Risiko in Höhe von 3,487 Punkten (SD: 0,954) erhoben, in der Placebo-Gruppe lag das Risiko bei einem Mittelwert in Höhe von 3,576 (SD: 0,988).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 52/66 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 23/24 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zu Studienende in der Gruppe mit AR101-Behandlung im Mittel leicht um -0,407 Punkte (SD: 0,925 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,058 Punkte (SD: 0,961 Punkte). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen lag nicht vor (p = 0,1439). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1701).

Tabelle 4-1702: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,00	0,1589
Asthma Nein vs. Ja	0,79	0,3751
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1702 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,3751).

Tabelle 4-1703: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	57	3,667	3,696 (0,917)		17	3.667	3,706 (0,668)		-	-	-	-
Early Termination Visit	11	3,500	3,152 (0,811)	-0,136 (0,829)	2	3,083	3,083 (1,296)	-0,250 (1,061)	0,113636	-1,329572 -1,556844	0,8656	0,1448 (-1,3629-1,6525)
Exit-*DBPCFC*	42	3,167	3,250 (0,819)	-0,520 (0,836)	14	3,250	3,369 (0,454)	-0,345 (0,675)	-0,174603	-0,669812 -0,320606	0,4827	-0,2222 (-0,8284-0,3841)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1704: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	21 (50,00)	5 (35,71)	0,3533
MID < 0,5	21 (50,00)	9 (64,29)	
Summe	42 (100)	14 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1703 sind die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag

das per FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie In der AR101-Gruppe im Mittel bei 3,696 Punkten (SD: 0,917), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 3,706 (SD: 0,668).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 42/57 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 14/17 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das über FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,520 Punkte (SD: 0,836 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,345 Punkte (SD: 0,675 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,4827). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1704).

Tabelle 4-1705: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	38	4.000	3,746 (0,828)		12	4.000	4,014 (1,021)		-	-	-	-
Early Termination Visit	7	3,500	3,762 (1,040)	-0,310 (1,136)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	28	3,250	3,226 (0,790)	-0,494 (0,856)	12	3,833	3,764 (0,877)	-0,250 (0,562)	-0,244048	-0,790717 -0,302622	0,3718	-0,3199 (-0,9998-0,3600)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1706: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	15 (53,57)	4 (33,33)	0,2402
MID < 0,5	13 (46,43)	8 (66,67)	
Summe	28 (100)	12 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1705 sind die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag das per FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie In der AR101-Gruppe im Mittel bei 3,226 Punkten (SD: 0,790), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 3,764 (SD: 0,877).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 28/38 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 12/12 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das über FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,494 Punkte (SD: 0,856 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,250 Punkte (SD: 0,562 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,3718). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1706).

Tabelle 4-1707: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,31	0,2559
Asthma Nein vs. Ja	0,08	0,7846
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1707 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,7846).

Tabelle 4-1708: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	135	4,500	4,548 (0,826)		44	4,688	4,631 (1,083)		-	-	-	-
Early Termination Visit	28	4.125	4,121 (0,931)	-0,449 (1,016)	3	5.750	5,375 (0,650)	0,042 (0,711)	-0,490741	-1,733594 -0,752113	0,4254	-0,5095 (-1,7093-0,6903)
Exit-*DBPCFC*	97	4,125	4,188 (0,994)	-0,391 (0,955)	40	4,688	4,491 (0,872)	-0,042 (1,121)	-0,349291	-0,738398 -0,039816	0,0781	-0,3508 (-0,7374-0,0357)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1709: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	47 (50,00)	15 (41,67)	0,3946
MID < 0,5	47 (50,00)	21 (58,33)	
Summe	94 (100)	36 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1708 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von Patienten mit Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 4,548 Punkten (SD: 0,826), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 4,631 (SD: 1,083).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 97/135 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 40/44 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,391 Punkte (SD: 0,955 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,042 Punkte (SD: 1,121 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,0781). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1709).

Tabelle 4-1710: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	132	4,250	4,300 (0,966)		46	4,500	4,408 (0,769)		-	-	-	-
Early Termination Visit	13	4,000	3,885 (0,824)	-0,279 (0,999)	1	3,250	3,250 (-)	-0,750 (-)	0,471154	-1,787415 -2,729722	0,6576	-
Exit-*DBPCFC*	113	3,875	4,054 (0,960)	-0,172 (0,938)	42	4,063	4,354 (0,825)	-0,060 (0,860)	-0,112495	-0,441649 -0,216660	0,5005	-0,123 (-0,480-0,233)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Tabelle 4-1711: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	40 (36,7)	16 (38,1)	0,8734
MID < 0,5	69 (63,3)	26 (61,9)	
Summe	109 (100)	42 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1710 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von Patienten ohne Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC003. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM

über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 4,300 Punkten (SD: 0,966), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 4,408 (SD: 0,769).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 113/132 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 42/46 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,172 Punkte (SD: 0,938 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,060 Punkte (SD: 0,860 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,5005). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte mittels Responderanalyse kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1711).

Tabelle 4-1712: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,03	0,0829
Asthma Nein vs. Ja	1,79	0,1823
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1712 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des von den Eltern wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,1823).

Tabelle 4-1713: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	56	4,750	4,612 (1,055)		17	4,750	4,735 (0,845)		-	-	-	-
Early Termination Visit	11	4,250	4,364 (0,951)	-0,091 (0,594)	2	5,000	5,000 (1,061)	-0,125 (0,530)	0,034091	-0,962341 -1,030523	0,9413	0,0629 (-1,4439-1,5698)
Exit-*DBPCFC*	40	4,500	4,519 (0,819)	-0,219 (0,842)	14	4,375	4,661 (1,077)	0,000 (1,061)	-0,218750	-0,780581 -0,343081	0,4382	-0,2472 (-0,8577-0,3632)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1714: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	19 (47,5)	5 (35,71)	0,445
MID < 0,5	21 (52,5)	9 (64,29)	
Summe	40 (100)	14 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1713 führt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-

Gruppe das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie bei 4,612 Punkten (SD: 1,055), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,735 (SD: 0,845).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 40/56 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 14/17 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,219 Punkte (SD: 0,842 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei -0,000 Punkten (SD: 1,061 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,4382). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1714).

Tabelle 4-1715: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	37	5,000	4,824 (0,984)		12	5,000	5,188 (0,930)		-	-	-	-
Early Termination Visit	6	6,125	5,750 (1,151)	0,500 (0,742)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	27	4,500	4,657 (1,103)	-0,231 (0,943)	9	5,750	5,639 (0,945)	0,361 (0,993)	-0,591880	-1,343719 -0,159958	0,1188	-0,6379 (-1,4105-0,1347)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Tabelle 4-1716: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	10 (38,46)	2 (22,22)	0,3764
MID < 0,5	16 (61,54)	7 (77,78)	
Summe	26 (100)	9 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1715 führt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie bei 4,824 Punkten (SD: 0,984), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 5,188 (SD: 0,930).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 27/37 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 9/12 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,231 Punkte (SD: 0,943 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei -0,361 Punkten (SD: 0,993 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,1188). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1716).

Tabelle 4-1717: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,66	0,1063
Asthma Nein vs. Ja	0,18	0,6751
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-1717 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des von den Eltern wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,6751).

Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie in der Studie ARC004

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1718: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	68	3,667	3,681 (0,998)		68	3,667	3,681 (0,998)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	14	3,75	3,643 (0,762)		4	3,667	3,708 (0,738)	
Vorzeitiger Studienabbruch	0	-	- (-)	- (-)	0	-	- (-)	- (-)
Exit Visit	18	2,833	2,987 (0,683)	-0,603 (1,101)	5	3,167	2,7 (0,803)	-0,833 (1,277)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Tabelle 4-1719: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	6 (50)	2 (50)
MID < 0,5	6 (50)	2 (50)

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (144)

Die Tabelle 4-1718 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei weiblichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das jeweilige Studienende nach 28 bzw. 56 Wochen und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. In der Kohorte 1 lag der Mittelwert in der Studie ARC003 zur Baseline bei 3,643 Punkten (SD:0,762 Punkte), in der Kohorte 3A betrug der Mittelwert 3,708 Punkte (SD: 0,738 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 18 Patienten aus der Kohorte 1 sowie von 5 Patienten aus der Kohorte 3A vor. Das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zu Studienende in der Kohorte 1 nach ARC003 + 28 Wochen im Mittel um -0,603 Punkte (SD: 1,101 Punkte), in der Kohorte 3A nach ARC003 + 56 Wochen um -0,833 Punkte (SD: 1,277 Punkte). Der Anteil der weiblichen Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 lag in der Kohorte 1 und in der Kohorte 3A jeweils bei 50 % (s. Tabelle 4-280).

Tabelle 4-1720: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	89	3,5	3,524 (1,016)		89	3,5	3,524 (1,016)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	20	3,667	3,608 (1,006)		6	3,667	3,444 (0,612)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	2,333	2,333 (-)	-1,167 (-)	1	3,833	3,833 (-)	-0,167 (-)
Exit Visit	22	3,083	3,114 (0,87)	-0,43 (1,02)	5	2	2,4 (0,805)	-0,933 (0,855)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Tabelle 4-1721: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	11 (57,9)	2 (40)
MID < 0,5	8 (42,1)	3 (60)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-1720 sind die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei männlichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das jeweilige Studienende nach 28 bzw. 56 Wochen und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. In der Kohorte 1 lag der Mittelwert in der Studie ARC003 zur Baseline bei 3,608 Punkten (SD:1,006 Punkte), in der Kohorte 3A betrug der Mittelwert 3,444 Punkte (SD: 0,612 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 22 Patienten aus der Kohorte 1 sowie von 5 Patienten aus der Kohorte 3A vor. Das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zu Studienende in der Kohorte 1 nach ARC003 + 28 Wochen im Mittel um -0,43 Punkte (SD: 1,02 Punkte), in der Kohorte 3A nach ARC003 + 56 Wochen um -0,933 Punkte (SD: 0,855 Punkte). Der Anteil der männlichen Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 lag in der Kohorte 1 bei 57,9 % und in der Kohorte 3A bei 40 % (s. Tabelle 4-1721).

Tabelle 4-1722: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	47	3,833	3,791 (0,870)		47	3,833	3,791 (0,870)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	11	3,833	3,939 (0,978)		5	3,5	3,8 (0,73)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	3,667	3,667 (-)	0 (-)	1	3	3 (-)	-0,167 (-)
Exit Visit	15	3,333	3,378 (0,82)	-0,533 (0,684)	3	3,167	3,667 (1,167)	-0,556 (1,018)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Tabelle 4-1723: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	3 (30)	2 (66,7)
MID < 0,5	7 (70)	1 (33,3)

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-281 sind die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das jeweilige Studienende nach 28 bzw. 56 Wochen und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. In der Kohorte 1 lag zur Baseline ein Mittelwert von 3,939 (SD: 0,978) und in der Kohorte 3A von 3,8 (SD: 0,73) vor.

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 15 Patienten aus der Kohorte 1 und von 3 Patienten aus der Kohorte 3A vor. Das über FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zum Studienende in der Kohorte 1 nach ARC003 + 28 Wochen im Mittel um -0,533 Punkte (SD: 0,684 Punkte), in der Kohorte 3A nach ARC003 + 56 Wochen um -0,556 Punkte (SD: 1,018 Punkte). Der Anteil der weiblichen Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 lag in der Kohorte 1 bei 30 %, in der Kohorte 3A bei 66,7 % (s. Tabelle 4-282).

Tabelle 4-1724: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	48	3,833	3,642 (0,890)		48	3,833	3,642 (0,890)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	16	3,583	3,667 (0,913)		3	4,167	4,278 (0,192)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	2,5	2,5 (-)	-0,833 (-)	1	2,167	2,167 (-)	-2 (-)
Exit Visit	17	2,667	2,745 (0,514)	-0,875 (0,962)	2	2,667	2,667 (0,471)	-1,667 (0,236)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Tabelle 4-1725: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	3 (25)	0 (0)

MID < 0,5	9 (75)	2 (100)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-1724 sind die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das jeweilige Studienende nach 28 bzw. 56 Wochen und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. In der Kohorte 1 lag zur Baseline ein Mittelwert von 3,667 (SD: 0,913) und in der Kohorte 3A von 4,278 (SD: 0,192) vor.

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 17 Patienten aus der Kohorte 1 und von 2 Patienten aus der Kohorte 3A vor. Das über FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zum Studienende in der Kohorte 1 nach ARC003 + 28 Wochen im Mittel um -0,875 Punkte (SD: 0,962 Punkte), in der Kohorte 3A nach ARC003 + 56 Wochen um -1,667 Punkte (SD: 0,236 Punkte). Der Anteil der männlichen Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 lag in der Kohorte 1 bei 25 % während in der Kohorte 3A keine derartige Veränderung vorlag (s. Tabelle 4-1725).

Tabelle 4-1726: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	112	4,438	4,459 (0,895)		112	4,438	4,459 (0,895)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	34	4,188	4,265 (0,96)		9	4,625	4,694 (0,877)	
Vorzeitiger Studienabbruch	2	3,625	3,625 (1,945)	-0,5 (1,768)	0	-	- (-)	- (-)
Exit Visit	27	3,5	3,606 (0,825)	-0,587 (0,745)	8	3,438	3,656 (0,661)	-1,031 (0,619)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Tabelle 4-1727: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	9 (34,6)	2 (25)
MID < 0,5	17 (65,4)	6 (75)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-283 zeigt die von den Eltern wahrgenommene Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die Erdnussallergie der weiblichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004. Für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das jeweilige Studienende nach 28 bzw. 56 Wochen und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs wurden die Ergebnisse aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag das mittels FAIM erhobene wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie zu Studienbeginn der Studie ARC003 bei 4,265 (SD: 0,96), in der Kohorte 3A

bei 4,694 (SD: 0,877). Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 27 Patienten aus der Kohorte 1 und von 8 Patienten aus der Kohorte 3A vor.

Das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie bis zum Studienende verbesserte sich in der Kohorte 1 nach ARC003 + 28 Wochen im Mittel um -0,587 Punkte (SD: 0,745 Punkte) und in der Kohorte 3A nach ARC003 + 56 Wochen um -1,031 Punkte (SD: 0,619 Punkte). Der Anteil der weiblichen Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 lag in der Kohorte 1 bei 34,6 %, in der Kohorte 3A bei 25 % (s. Tabelle 4-284).

Tabelle 4-1728: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	155	4,375	4,402 (0,913)		155	4,375	4,402 (0,913)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	34	4,125	4,162 (1,064)		12	4,5	4,521 (0,924)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	3,5	3,5 (-)	-0,125 (-)	2	3,313	3,313 (0,265)	-1,375 (1,237)
Exit Visit	29	3,875	4,03 (1,019)	-0,147 (1,26)	9	3,75	3,486 (1,016)	-0,75 (1,069)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Tabelle 4-1729: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	16 (55,2)	2 (25)
MID < 0,5	13 (44,8)	6 (75)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-1728 zeigt die von den Eltern wahrgenommene Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die Erdnussallergie der männlichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004. Für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das jeweilige Studienende nach 28 bzw. 56 Wochen und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs wurden die Ergebnisse aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag das mittels FAIM erhobene wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie zu Studienbeginn der Studie ARC003 bei 4,162 (SD: 1,064), in der Kohorte 3A bei 4,521 (SD: 0,924). Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 29 Patienten aus der Kohorte 1 und von 9 Patienten aus der Kohorte 3A vor.

Das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie bis zum Studienende verbesserte sich in der Kohorte 1 nach ARC003 + 28 Wochen im Mittel um -0,147 Punkte (SD: 1,26 Punkte) und in der Kohorte 3A nach ARC003 + 56 Wochen um -0,75 Punkte (SD: 1,069 Punkte). Der Anteil der männlichen Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 lag in der Kohorte 1 bei 55,2 %, in der Kohorte 3A bei 25 % (s. Tabelle 4-1729).

Tabelle 4-1730: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	47	4,5	4,473 (0,996)		47	4,5	4,473 (0,996)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	11	5	5,114 (0,951)		5	4	4,2 (0,411)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	6	6 (-)	-0,5 (-)	0	-	- (-)	- (-)
Exit Visit	14	3,75	3,696 (0,674)	-1,083 (0,848)	3	3,5	3,833 (0,577)	-0,417 (0,878)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Tabelle 4-1731: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	3 (33,3)	1 (33,3)
MID < 0,5	6 (66,7)	2 (66,7)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-285 wird die von den Eltern wahrgenommene Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die Erdnussallergie der weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das jeweilige Studienende nach 28 bzw. 56 Wochen und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. Zu Studienbeginn lag das mittels FAIM über die Eltern erhobene wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie in der Kohorte 1 bei 5,114 Punkte (SD: 0,951 Punkte) und in der

Kohorte 3A bei 4,2 Punkte (SD: 0,411). Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 14 Patienten aus der Kohorte 1 und von 3 Patienten aus der Kohorte 3A vor.

Zum Studienende war in der Kohorte 1 nach ARC003 + 28 Wochen im Mittel eine Verbesserung von -1,083 Punkten (SD: 0,848 Punkte) festzustellen, in der Kohorte 3A nach ARC003 + 56 Wochen verbesserte sich der entsprechende Wert um -0,417 Punkte (SD: 0,878 Punkte). Der Anteil der weiblichen Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 lag in der Kohorte 1 und in der Kohorte 3A jeweils bei 33,3 % (s.

Tabelle 4-286).

Tabelle 4-1732: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	46	5	4,924 (1,019)		46	5	4,924 (1,019)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	16	5,125	5,141 (0,856)		3	5	5,083 (0,878)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	3,75	3,75 ()	-0,5 (-)	0	-	- (-)	- (-)
Exit Visit	13	4	3,942 (0,843)	-0,938 (1,059)	2	3,5	3,5 (0,354)	-2 (0,354)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Tabelle 4-1733: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	3 (37,5)	0 (0)
MID < 0,5	5 (62,5)	2 (100)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-1732 wird die von den Eltern wahrgenommene Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die Erdnussallergie der männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das jeweilige Studienende nach 28 bzw. 56 Wochen und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. Zu Studienbeginn lag das mittels FAIM über die Eltern erhobene wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie in der Kohorte 1 bei 5,141 Punkte (SD: 0,856 Punkte) und in der Kohorte 3A bei 5,083 Punkte (SD: 0,878). Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 13 Patienten aus der Kohorte 1 und von 2 Patienten aus der Kohorte 3A vor.

Zum Studienende war in der Kohorte 1 nach ARC003 + 28 Wochen im Mittel eine Verbesserung von -0,938 Punkten (SD: 1,059 Punkte) festzustellen, in der Kohorte 3A nach ARC003 + 56 Wochen verbesserte sich der entsprechende Wert um -2 Punkte (SD: 0,354 Punkte). Der Anteil der männlichen Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 lag in der Kohorte 1 bei 37,5 % während in der Kohorte 3A keine dementsprechende Veränderung vorlag (s. Tabelle 4-1733).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1734: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	91	3,667	3,668 (1,044)		91	3,667	3,668 (1,044)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	12	3,583	3,569 (0,986)		5	3,667	3,533 (0,828)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	2,333	2,333 (-)	-1,167 (-)	1	3,833	3,833 (-)	-0,167 (-)
Exit Visit	14	2,583	2,798 (0,574)	-0,717 (1,106)	5	3,167	2,767 (0,703)	-0,458 (0,551)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Tabelle 4-1735: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	5 (50)	2 (50)
MID < 0,5	5 (50)	2 (50)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-1734 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Patienten mit Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das jeweilige Studienende nach 28 bzw. 56 Wochen und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. In der Kohorte 1 lag der Mittelwert in der Studie ARC003 zur Baseline bei 3,569 Punkten (SD:0,986 Punkte), in der Kohorte 3A betrug der Mittelwert 3,533 Punkte (SD: 0,828 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 14 Patienten aus der Kohorte 1 sowie von 5 Patienten aus der Kohorte 3A vor. Das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zu Studienende in der Kohorte 1 nach ARC003 + 28 Wochen im Mittel um -0,717 Punkte (SD: 1,106 Punkte), in der Kohorte 3A nach ARC003 + 56 Wochen um -0,458 Punkte (SD: 0,551 Punkte). Der Anteil der Probanden mit Asthma mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 lag in der Kohorte 1 und in der Kohorte 3A jeweils bei 50 % (s. Tabelle 4-1735).

Tabelle 4-1736: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	66	3,5	3,487 (0,954)		66	3,5	3,487 (0,954)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	22	3,833	3,652 (0,874)		5	3,667	3,567 (0,48)	
Vorzeitiger Studienabbruch	0	-	- (-)	- (-)	0	-	- (-)	- (-)
Exit Visit	26	3	3,196 (0,855)	-0,392 (1,014)	5	2	2,333 (0,858)	-1,233 (1,182)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Tabelle 4-1737: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	12 (57,1)	2 (40)
MID < 0,5	9 (42,9)	3 (60)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-1736 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Patienten ohne Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC004. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das jeweilige Studienende nach 28 bzw. 56 Wochen und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. In der Kohorte 1 lag der Mittelwert in der Studie ARC003 zur Baseline bei 3,652 Punkten (SD:0,874 Punkte), in der Kohorte 3A betrug der Mittelwert 3,5 Punkte (SD: 0,954 Punkte).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 26 Patienten aus der Kohorte 1 sowie von 5 Patienten aus der Kohorte 3A vor. Das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zu Studienende in der Kohorte 1 nach ARC003 + 28 Wochen im Mittel um -0,392 Punkte (SD: 1,014 Punkte), in der Kohorte 3A nach ARC003 + 56 Wochen um -1,233 Punkte (SD: 1,182 Punkte). Der Anteil der Probanden ohne Asthma mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 lag in der Kohorte 1 bei 57,1 %, in der Kohorte 3A bei 40 % (s. Tabelle 4-1737).

Tabelle 4-1738: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	38	4	3,746 (0,828)		38	4	3,746 (0,828)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	16	3,833	3,844 (1,048)		3	4,167	4,111 (0,585)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	2,5	2,5 (-)	-0,833 (-)	0	-	- (-)	- (-)
Exit Visit	17	3,167	3,206 (0,747)	-0,577 (0,999)	3	3,167	3,5 (1,364)	-0,611 (1,11)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Tabelle 4-1739: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	6 (46,2)	2 (66,7)
MID < 0,5	7 (53,8)	1 (33,3)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-1738 sind die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das jeweilige Studienende nach 28 bzw. 56 Wochen und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. In der Kohorte 1 lag zur Baseline ein Mittelwert von 3,844 (SD: 1,048) und in der Kohorte 3A von 4,111 (SD: 0,585) vor.

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 17 Patienten aus der Kohorte 1 und von 3 Patienten aus der Kohorte 3A vor. Das über FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zum Studienende in der Kohorte 1 nach ARC003 + 28 Wochen im Mittel um -0,577 Punkte (SD: 0,999 Punkte), in der Kohorte 3A nach ARC003 + 56 Wochen um -0,611 Punkte (SD: 1,11 Punkte). Der Anteil der Probanden mit Asthma mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 lag in der Kohorte 1 bei 46,2 %, in der Kohorte 3A bei 66,7 % (s. Tabelle 4-1739).

Tabelle 4-1740: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	57	3,67	3,696 (0,917)		57	3,67	3,696 (0,917)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	11	3,667	3,682 (0,769)		5	4,167	3,9 (0,683)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	3,667	3,667 (-)	0 (-)	2	2,583	2,583 (0,589)	-1,083 (1,296)
Exit Visit	15	2,833	2,856 (0,704)	-0,926 (0,547)	2	2,917	2,917 (0,118)	-1,583 (0,118)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Tabelle 4-1741: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	0 (0)	0 (0)

MID < 0,5	9 (100)	2 (100)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-1740 sind die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das jeweilige Studienende nach 28 bzw. 56 Wochen und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. In der Kohorte 1 lag zur Baseline ein Mittelwert von 3,682 (SD: 0,769) und in der Kohorte 3A von 3,9 (SD: 0,683) vor.

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 15 Patienten aus der Kohorte 1 und von 2 Patienten aus der Kohorte 3A vor. Das über FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zum Studienende in der Kohorte 1 nach ARC003 + 28 Wochen im Mittel um -0,926 Punkte (SD: 0,547 Punkte), in der Kohorte 3A nach ARC003 + 56 Wochen um -1,583 Punkte (SD: 0,118 Punkte). In keiner der beiden Kohorten lag eine klinisch relevante Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 vor (s. Tabelle 4-1741).

Tabelle 4-1742: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	135	4,5	4,548 (0,826)		135	4,5	4,548 (0,826)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	25	4,25	4,435 (0,832)		10	4,563	4,775 (0,781)	
Vorzeitiger Studienabbruch	2	4,25	4,25 (1,061)	0,313 (0,619)	2	3,313	3,313 (0,265)	-1,375 (1,237)
Exit Visit	21	4	4 (0,847)	-0,5 (0,718)	6	3,688	3,708 (0,917)	-1,146 (0,731)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Tabelle 4-1743: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	9 (42,9)	1 (16,7)
MID < 0,5	12 (57,1)	5 (83,3)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-1742 zeigt die von den Eltern wahrgenommene Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die Erdnussallergie der Patienten mit Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004. Für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das jeweilige Studienende nach 28 bzw. 56 Wochen und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs wurden die Ergebnisse aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag das mittels FAIM erhobene wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie zu Studienbeginn der Studie ARC003 bei 4,435 (SD: 0,832), in der Kohorte 3A

bei 4,775 (SD: 0,781). Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 21 Patienten aus der Kohorte 1 und von 6 Patienten aus der Kohorte 3A vor.

Das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie bis zum Studienende verbesserte sich in der Kohorte 1 nach ARC003 + 28 Wochen im Mittel um -0,5 Punkte (SD: 0,718 Punkte) und in der Kohorte 3A nach ARC003 + 56 Wochen um -1,146 Punkte (SD: 0,731 Punkte). Der Anteil der Probanden mit Asthma mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 lag in der Kohorte 1 bei 42,9 %, in der Kohorte 3A bei 16,7 % (s. Tabelle 4-1743).

Tabelle 4-1744: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	132	4,25	4,300 (0,966)		132	4,25	4,300 (0,966)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	43	4	4,084 (1,084)		11	4,5	4,432 (0,98)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	2,25	2,25 (-)	-1,75 (-)	0	-	- (-)	- (-)
Exit Visit	35	3,625	3,721 (0,998)	-0,265 (1,23)	11	3,5	3,489 (0,839)	-0,738 (0,925)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Tabelle 4-1745: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	16 (47,1)	3 (30)
MID < 0,5	18 (52,9)	7 (70)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-1744 zeigt die von den Eltern wahrgenommene Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die Erdnussallergie der Patienten ohne Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC004. Für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das jeweilige Studienende nach 28 bzw. 56 Wochen und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs wurden die Ergebnisse aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag das mittels FAIM erhobene wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie zu Studienbeginn der Studie ARC003 bei 4,084 (SD: 1,084), in der Kohorte 3A bei 4,432 (SD: 0,98). Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 35 Patienten aus der Kohorte 1 und von 11 Patienten aus der Kohorte 3A vor.

Das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie bis zum Studienende verbesserte sich in der Kohorte 1 nach ARC003 + 28 Wochen im Mittel um -0,265 Punkte (SD: 1,23 Punkte) und in der Kohorte 3A nach ARC003 + 56 Wochen um -0,738 Punkte (SD: 0,925 Punkte). Der Anteil der Probanden ohne Asthma mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 lag in der Kohorte 1 bei 47,1 %, in der Kohorte 3A bei 30 % (s. Tabelle 4-1745).

Tabelle 4-1746: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004

Zeitpunkt	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	56	4,75	4,612 (1,055)		56	4,75	4,612 (1,055)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	16	5	5,125 (0,806)		3	4,75	4,917 (1,01)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	3,75	3,75 (-)	-0,5 (-)	0	-	- (-)	- (-)
Exit Visit	16	4,125	4,063 (0,798)	-1,063 (0,93)	3	3,5	3,583 (0,144)	-1,333 (0,878)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

Tabelle 4-1747: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A
	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	4 (33,3)	0 (0)
MID < 0,5	8 (66,7)	3 (100)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-1746 wird die von den Eltern wahrgenommene Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die Erdnussallergie der Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das jeweilige Studienende nach 28 bzw. 56 Wochen und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. Zu Studienbeginn lag das mittels FAIM über die Eltern erhobene wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie in der Kohorte 1 bei 5,125 Punkte (SD: 0,806 Punkte) und in der

Kohorte 3A bei 4,917 Punkte (SD: 1,01). Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 16 Patienten aus der Kohorte 1 und von 3 Patienten aus der Kohorte 3A vor.

Zum Studienende war in der Kohorte 1 nach ARC003 + 28 Wochen im Mittel eine Verbesserung von -1,063 Punkten (SD: 0,93 Punkte) festzustellen, in der Kohorte 3A nach ARC003 + 56 Wochen verbesserte sich der entsprechende Wert um -1,333 Punkte (SD: 0,878 Punkte). Der Anteil der Probanden mit Asthma mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 lag in der Kohorte 1 bei 33,3 %. In der Kohorte 3A lag keine derartige Veränderung vor (s. Tabelle 4-1747).

Tabelle 4-1748: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte 1 (28 Wochen)				Kohorte 3A (56 Wochen)			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)
Baseline ARC003, insgesamt	37	5	4,824 (0,984)		37	5	4,824 (0,984)	
Baseline ARC003, nach Kohorte	11	5	5,136 (1,015)		5	4,25	4,3 (0,481)	
Vorzeitiger Studienabbruch	1	6	6 (-)	-0,5 (-)	0	-	- (-)	- (-)
Exit Visit	11	3,5	3,455 (0,534)	-0,9 (1,009)	2	3,875	3,875 (0,884)	-0,625 (1,591)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Tabelle 4-1749: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC004

Studienarm	Kohorte 1	Kohorte 3A

	n (%)	n (%)
MID ≥ 0,5	2 (40)	1 (50)
MID < 0,5	3 (60)	1 (50)
MID: Minimal Important Difference Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-1748 wird die von den Eltern wahrgenommene Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die Erdnussallergie der Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt. Die Ergebnisse wurden jeweils für die Baseline der Studie ARC003, insgesamt und nach Kohorten, sowie für das jeweilige Studienende nach 28 bzw. 56 Wochen und zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs dargestellt. Zu Studienbeginn lag das mittels FAIM über die Eltern erhobene wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie in der Kohorte 1 bei 5,136 Punkte (SD: 1,015 Punkte) und in der Kohorte 3A bei 4,3 Punkte (SD: 0,481). Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 11 Patienten aus der Kohorte 1 und von 2 Patienten aus der Kohorte 3A vor.

Zum Studienende war in der Kohorte 1 nach ARC003 + 28 Wochen im Mittel eine Verbesserung von -0,9 Punkten (SD: 1,009 Punkte) festzustellen, in der Kohorte 3A nach ARC003 + 56 Wochen verbesserte sich der entsprechende Wert um -0,625 Punkte (SD: 1,591 Punkte). Der Anteil der Probanden ohne Asthma mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAQLQ-Scores von ≥ 0,5 lag in der Kohorte 1 bei 40 %, in der Kohorte 3A bei 50 % (s. Tabelle 4-1749).

Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie in der Studie ARC010

Das Food Allergy Independent Vergleich (FAIM) ist ein etabliertes und validiertes Instrument, das die selbstberichtete Wahrnehmung des Schweregrads der Lebensmittelallergie und des damit verbundenen Risikos für anaphylaktische Reaktionen aufgrund seiner Erkrankung widerspiegelt (75, 79). Der Fragebogen bezieht sich in einzelnen Domänen auf die Bereiche der Wahrnehmung der Schwere der Nahrungsmittelallergie und des damit verbundenen Risikos einer allergischen Reaktion. Für die Gesamtpunktzahl wurde der Durchschnitt aller Fragen berechnet, wobei generell eine Verringerung der Punktzahl auf der Skala von 1 bis 7 eine Verbesserung darstellt.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1750: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	15	3,5	3,5 (0,992)		4	3,5	3,583 (0,986)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	3	2,5	3,056 (1,11)	0 (1,179)	1	3,167	3,167 (-)	0,333 (-)	-0,172727	-1,070166 -0,724711	0,0944	-
Exit-*DBPCFC*	8	2,917	2,854 (0,538)	-0,3 (0,931)	2	2,917	2,917 (0,118)	-0,75 (1,296)	0,45	-1,732136 -2,632136	0,6187	0,52478(-1,13796-2,18751)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Tabelle 4-1751: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo

	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	2 (40)	1 (50)	1
MID < 0,5	3 (60)	1 (50)	
Summe	5 (100)	2 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1750 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei weiblichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 zu verschiedenen Zeitpunkten. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie zu Studienbeginn bei 3,5 Punkten (SD: 0,992), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 3,583 (SD: 0,986).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 8/15 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 2/4 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zu Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,3 Punkte (SD: 0,931 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,75 Punkte (SD: 1,296 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,6187). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1751).

Tabelle 4-1752: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	24	3,417	3,41 (0,707)		11	3,167	3,333 (0,715)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	3	3,5	3,222 (0,631)	-0,833 (0,667)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	17	2,833	2,853 (0,503)	-0,583 (0,876)	13	3,167	3,359 (1,17)	0,212(1,025)	-0,795455	-1,552264 - -0,038645	0,0402	-0,8811 (-1,684- -0,0783)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)												

Tabelle 4-1753: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	10 (62,5)	3 (27,27)	0,0719
MID < 0,5	6 (37,5)	8 (72,73)	
Summe	16 (100)	11 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1752 stellt die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei männlichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 zu verschiedenen Zeitpunkten dar. In der AR101-Gruppe wurde zu Studienbeginn im Mittel über FAIM ein durch die eigene Erdnussallergie wahrgenommenes Risiko in Höhe von 3,41 Punkten (SD: 0,707) erhoben, in der Placebo-Gruppe lag das Risiko bei einem Mittelwert in Höhe von 3,333 (SD: 0,715).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 17/24 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 11/13 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zu Studienende in der Gruppe mit AR101-Behandlung im Mittel leicht um -0,583 Punkte (SD: 0,503 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,212 Punkte (SD: 1,025 Punkte). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen lag nicht vor (p = 0,0402). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1753).

Tabelle 4-1754: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,98	0,0944
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,06	0,8074
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1754 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,8074).

Tabelle 4-1755: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	14	4,25	4,131 (1,155)		5	4,667	3,833 (1,333)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	4	3,083	3,042 (0,583)	-1,583 (0,986)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	7	4,167	3,905 (1,197)	-0,222 (0,344)	3	4,333	4,222 (0,509)	0,167 (0,601)	-0,388889	-1,113542 -0,335765	0,245	-1,01745 (-2,48092-0,44601)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)												

Tabelle 4-1756: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	1 (16,67)	0 (0)	0,4533
MID < 0,5	5 (83,33)	3 (100)	
Summe	6 (100)	3 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-1755 sind die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag das per FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie In der AR101-Gruppe im Mittel bei 4,131 Punkten (SD: 1,155), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 3,833 (SD: 1,333).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 7/14 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 3/5 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das über FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,222 Punkte (SD: 0,344 Punkte), in der Placebo-Gruppe um 0,167 Punkte (SD: 0,601 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,245). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1756).

Tabelle 4-1757: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	12	4	3,847(0,877)	,(,)	7	2,667	2,881(0,786)	,(,)	-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	3	2,333	2,611(0,631)	-1,417(1,061)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	8	3,083	3,083(0,577)	-0,75(0,959)	5	3	2,967(0,361)	0,2(0,628)	-0,95	-2,021543-0,121543	0,0769	-1,20934 (-2,41955-0,00087)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Tabelle 4-1758: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert

MID ≥ 0,5	5 (62,5)	1 (20)	0,1348
MID < 0,5	3 (37,5)	4 (80)	
Summe	8 (100)	5 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-1757 sind die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag das per FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie In der AR101-Gruppe im Mittel bei 3,847 Punkten (SD: 0,877), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 2,881 (SD: 0,786).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 8/12 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 5/7 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das über FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -1,417 Punkte (SD: 1,061 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,2 Punkte (SD: 0,628 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,0769). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-276).

Tabelle 4-1759: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,97	0,0388
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,11	0,3061
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1759 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,3061).

Tabelle 4-1760: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	43	4,125	4,23 (1,186)		11	4,625	4,466 (0,964)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	7	4,125	4,125 (0,854)	-0,396 (0,599)	2	4,188	4,188 (0,972)	-0,125 (0,177)	-0,244995	-0,845343 -0,355354	0,3108	-0,56696 (-2,19123- -2,19123)
Exit-*DBPCFC*	24	3,813	3,781 (1,028)	-0,219 (0,865)	6	4,125	4,083 (0,697)	-0,229 (0,96)	0,010417	-0,840344 -0,861177	0,98	0,0122 (-0,9001- 0,9246)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)												

Tabelle 4-1761: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	6 (30)	3 (50)	0,6279
MID < 0,5	14 (70)	3 (50)	
Summe	20 (100)	6 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1760 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von weiblichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 4,23 Punkten (SD: 1,186), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 4,466 (SD: 0,964).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 24/43 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 6/11 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,219 Punkte (SD: 0,865 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,229 Punkte (SD: 0,96 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,98). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte mittels Responderanalyse kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1761).

Tabelle 4-1762: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	46	4	4,139 (0,946)		19	4,375	4,401 (0,869)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	4	4	4,063 (0,966)	-0,292 (0,629)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	32	3,75	3,645 (0,769)	-0,603 (1,155)	12	4,063	4,354 (1,086)	-0,102 (0,96)	-0,500406	-1,297715 -0,296903	0,2114	-0,4646 (-1,1696-0,2404)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)												

Tabelle 4-1763: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	15 (53,57)	4 (36,36)	0,3333
MID < 0,5	13 (46,43)	7 (63,64)	
Summe	28 (100)	11 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1762 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von männlichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 4,139 Punkten (SD: 0,946), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 4,401 (SD: 0,869).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 32/46 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 12/19 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,603 Punkte (SD: 1,155 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,102 Punkte (SD: 0,96 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,2114). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1763).

Tabelle 4-1764: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,04	0,3108
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,04	0,3278
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1764 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des von den Eltern wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,3278).

Tabelle 4-1765: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	14	5	4,875 (0,924)		5	5	4,5 (1,186)	,(,)	-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	4	4	4,125 (0,924)	-0,75 (1,307)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	7	4,5	4,321 (0,813)	-0,833 (0,753)	4	4,5	4,563 (0,944)	0,188 (0,427)	-1,020833	-1,988401 - -0,053266	0,041	-1,75583 (-3,23666- -0,27501)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)												

Tabelle 4-1766: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	3 (50)	0 (0)	0,091
MID < 0,5	3 (50)	4 (100)	
Summe	6 (100)	4 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1765 führt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie bei 4,875 Punkten (SD: 0,924), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,563 (SD: 0,949).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 7/14 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 4/5 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,833 Punkte (SD: 0,753 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei 0,188 Punkten (SD: 0,427 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war ein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,041). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1766).

Tabelle 4-1767: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	12	4,75	4,708 (1,038)		7	4,25	4,393 (0,815)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	3	5,25	4,833 (0,722)	1,5 (0,354)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	6	4,875	4,667 (1,021)	0 (0,725)	5	4	4,35 (1,282)	-0,15(0,802)	0,15	-0,891211 -1,191211	0,752	-0,97217 (-0,97217-1,4085)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Tabelle 4-1768: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	2 (33,33)	1 (20)	0,621
MID < 0,5	4 (66,67)	4 (80)	
Summe	6 (100)	5 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1767 führt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie bei 4,708 Punkten (SD: 1,038), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,393 (SD: 0,815).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 6/12 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 5/7 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel keine Veränderung von 0 Punkte (SD: 0,725 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei -0,15 Punkten (SD: 0,802 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,752). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1768).

Tabelle 4-1769: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,77	0,2011
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,16	0,2961
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1769 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des von den Eltern wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,2961).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1770: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	16	3,25	3,427 (1,047)		4	4	3,833 (0,72)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	3	3,667	3,444 (1,018)	-0,278 (0,962)	1	3,167	3,167 (-)	0,333 (-)	-0,611111	-5,391836 -4,169614	0,6375	-
Exit-*DBPCFC*	11	2,833	2,985 (0,45)	-0,352 (1,062)	4	3,917	4,125 (1,384)	0,444 (1,512)	-0,796296	-2,528507 -0,935914	0,3298	-0,74802 (-2,08852-0,59248)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Tabelle 4-1771: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	5 (55,56)	1 (33,33)	1
MID < 0,5	4 (44,44)	2 (66,67)	
Summe	9 (100)	3 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1770 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Patienten mit Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 zu verschiedenen Zeitpunkten. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie zu Studienbeginn bei 3,427 Punkten (SD: 1,047), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 3,833 (SD: 0,72).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 11/16 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 4/4 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zu Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,352 Punkte (SD: 1,062 Punkte), in der Placebo-Gruppe um 0,444 Punkte (SD: 1,512 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,3298). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte mittels Responderanalyse kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1771).

Tabelle 4-1772: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	23	3,5	3,457 (0,636)		11	2,833	3,242 (0,75)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	3	2,5	2,833 (0,577)	-0,833 (0,943)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	14	2,667	2,75 (0,534)	-0,639 (0,728)	11	3	3 (0,856)	-0,05(0,978)	-0,588889	-1,347755 -0,169978	0,1212	-0,7269 (-1,5932-0,1393)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)												

Tabelle 4-1773: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	7 (58,33)	3 (30)	0,2305
MID < 0,5	5 (41,67)	7 (70)	
Summe	12 (100)	10 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1772 stellt die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Patienten ohne Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC010 zu verschiedenen Zeitpunkten dar. In der AR101-Gruppe wurde zu

Studienbeginn im Mittel über FAIM ein durch die eigene Erdnussallergie wahrgenommenes Risiko in Höhe von 3,457 Punkten (SD: 0,636) erhoben, in der Placebo-Gruppe lag das Risiko bei einem Mittelwert in Höhe von 3,242 (SD: 0,75).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 14/23 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 11/11 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zu Studienende in der Gruppe mit AR101-Behandlung im Mittel leicht um -0,639 Punkte (SD: 0,728 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,05 Punkte (SD: 0,978 Punkte). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen lag nicht vor (p = 0,1212). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1773).

Tabelle 4-1774: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,89	0,0995
Asthma Nein vs. Ja	0,98	0,3292
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1774 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,3292).

Tabelle 4-1775: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	11	4,333	4,091 (1,063)		5	3,333	3,6 (1,011)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	4	2,833	2,917 (0,687)	-1 (0,441)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	7	3,667	3,81 (0,716)	-0,361 (1,002)	5	3,5	3,667 (0,808)	0,067 (0,48)	-0,427778	-1,541115 -0,685559	0,4073	-0,58187 (-1,79336-0,62962)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)												

Tabelle 4-1776: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	2 (33,33)	0 (0)	0,1535
MID < 0,5	4 (66,67)	5 (100)	
Summe	6 (100)	5 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-1775 sind die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag

das per FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie In der AR101-Gruppe im Mittel bei 4,091 Punkten (SD: 1,063), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 3,6 (SD: 1,011).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 7/11 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 5/5 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das über FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,361 Punkte (SD: 1,002 Punkte), in der Placebo-Gruppe um 0,067 Punkte (SD: 0,48 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,4073). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1776).

Tabelle 4-1777: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	15	4,167	3,933 (1,031)		7	2,833	3,048 (1,189)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	3	2,833	2,778 (0,585)	-2,056 (1,005)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	8	2,833	3,167 (1,123)	-0,646 (0,62)	3	3	3,056 (0,585)	0,389 (0,77)	-1,034722	-2,039784 - -0,02966	0,0448	-1,74309 (-3,25679- -0,22939)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)												

Tabelle 4-1778: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	4 (50)	1 (33,33)	0,621
MID < 0,5	4 (50)	2 (66,67)	
Summe	8 (100)	3 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-1777 sind die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag das per FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie In der AR101-Gruppe im Mittel bei 3,933 Punkten (SD: 1,031), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 3,048 (SD: 1,189).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 8/15 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 3/7 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das über FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,646 Punkte (SD: 0,62 Punkte), in der Placebo-Gruppe um 0,389 Punkte (SD: 0,77Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,0448). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1778).

Tabelle 4-1779: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,72	0,0434
Asthma Nein vs. Ja	0,05	0,8294
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1779 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,8294).

Tabelle 4-1780: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	35	4	4,2 (1,187)		8	4,125	4,406 (0,82)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	5	4,125	4,2 (0,832)	-0,719 (0,373)	1	4,875	4,875 (-)	-0,25 (-)	-0,46875	-1,79684-0,85934	0,3431	-
Exit-*DBPCFC*	24	3,875	3,766 (0,911)	-0,438 (1,203)	6	4	4,25 (0,997)	0,15 (0,675)	-0,5875	-1,766832 -0,591832	0,312	-0,5481 (-1,5515-0,4553)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)												

Tabelle 4-1781: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	9 (50)	1 (20)	0,3394
MID < 0,5	9 (50)	4 (80)	
Summe	18 (100)	5 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1780 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von Patienten mit Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 4,2 Punkten (SD: 1,187), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 4,406 (SD: 0,82).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 24/35 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 6/8 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,438 Punkte (SD: 1,203 Punkte), in der Placebo-Gruppe um 0,15 Punkte (SD: 0,675 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,312). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1781).

Tabelle 4-1782: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	54	4	4,171 (0,987)		22	4,438	4,432 (0,93)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	6	3,875	4,021 (0,93)	-0,075 (0,563)	1	3,5	3,5 (-)	0 (-)	-0,075	-1,787923 -1,637923	0,9091	
Exit-*DBPCFC*	32	3,688	3,656 (0,874)	-0,446 (0,971)	12	4,188	4,271 (0,987)	-0,271 (1,019)	-0,175	-0,854872 -0,504872	0,6058	-0,1821 (-0,8527-0,4885)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)												

Tabelle 4-1783: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	12 (40)	6 (50)	0,5541
MID < 0,5	18 (60)	6 (50)	
Summe	30 (100)	12 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1782 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von Patienten ohne Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC010. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM

über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 4,021 Punkten (SD: 0,987), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 4,432 (SD: 0,93).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 32/54 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 12/22 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,446 Punkte (SD: 0,971 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,271 Punkte (SD: 1,019 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,6058). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte mittels Responderanalyse kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1783).

Tabelle 4-1784: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,03	0,315
Asthma Nein vs. Ja	0,16	0,6926
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1784 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des von den Eltern wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,6926).

Tabelle 4-1785: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	12	5	4,917 (0,855)		5	5,25	5(1,031)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	4	5,25	5,063 (0,375)	0,375(1,548)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	6	5	4,75 (0,689)	-0,35(0,802)	5	5,25	5,15 (0,84)	0,15 (0,285)	-0,5	-1,3781-0,3781	0,2256	-0,92848 (-2,23317-0,37622)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Tabelle 4-1786: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	2 (40)	0 (0)	0,1138
MID < 0,5	3 (60)	5 (100)	
Summe	5 (100)	5 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-1785 führt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-

Gruppe das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie bei 4,917 Punkten (SD: 0,855), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 5 (SD: 1,031).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 6/12 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 5/5 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,35 Punkte (SD: 0,802 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei 0,15 Punkten (SD: 1,285 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,2256). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1786).

Tabelle 4-1787: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	14	5	4,696 (1,066)		7	4,25	4,036 (0,668)	,(,)	-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	3	3,5	3,583 (0,382)	-0,75 (1,768)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	7	4,25	4,25 (1,031)	-0,464 (0,906)	4	3,75	3,563 (0,554)	-0,188 (0,966)	-0,276786	-1,590439 -1,036867	0,645	-0,27679 (-0,33028- -1,5665)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Tabelle 4-1788: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	3 (42,86)	1 (25)	0,5537
MID < 0,5	4 (57,14)	3 (75)	
Summe	7 (100)	4 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-1787 führt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie bei 4,696 Punkten (SD: 1,066), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,036 (SD: 0,668).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 7/14 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 4/7 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,464 Punkte (SD: 0,906 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei -0,188 Punkten (SD: 0,966 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,645). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1788).

Tabelle 4-1789: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,22	0,2852
Asthma Nein vs. Ja	0,41	0,5296
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-1789 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des von den Eltern wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,5296).

Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie in der Studie ARC007

Das Food Allergy Independent Vergleich (FAIM) ist ein etabliertes und validiertes Instrument, das die selbstberichtete Wahrnehmung des Schweregrads der Lebensmittelallergie und des damit verbundenen Risikos für anaphylaktische Reaktionen aufgrund seiner Erkrankung widerspiegelt (75, 79). Der Fragebogen bezieht sich in einzelnen Domänen auf die Bereiche der Wahrnehmung der Schwere der Nahrungsmittelallergie und des damit verbundenen Risikos einer allergischen Reaktion. Für die Gesamtpunktzahl wurde der Durchschnitt aller Fragen berechnet, wobei generell eine Verringerung der Punktzahl auf der Skala von 1 bis 7 eine Verbesserung darstellt.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1790: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	47	4,167	4,163 (1,098)		27	3,667	3,778 (0,842)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	7	3,667	3,595 (1,235)	-0,167 (0,892)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	35	3,333	3,457 (1,149)	-0,676 (1,169)	23	3,5	3,609 (1,018)	-0,295 (0,707)	-0,381016	-0,937673 -0,175641	0,1756	-0,3824 (-0,9233-0,1586)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Tabelle 4-1791: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo

	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	19 (55,88)	10 (45,45)	0,4456
MID < 0,5	15 (44,12)	12 (54,55)	
Summe	34 (100)	22 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-1790 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei weiblichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 zu verschiedenen Zeitpunkten. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie zu Studienbeginn bei 4,163 Punkten (SD: 1,098), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 3,778 (SD: 0,842).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 35/47 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 23/27 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zu Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,676 Punkte (SD: 1,169 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,295 Punkte (SD: 0,707 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,1756). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1791).

Tabelle 4-1792: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	85	3,5	3,618 (1,047)		44	3,5	3,598 (0,998)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	13	3,667	3,756 (0,618)	0,115 (0,537)	1	4,333	4,333 (-)	-1,167 (-)	1,282051	0,066917-2,497185	0,0403	-
Exit-*DBPCFC*	63	3,167	3,373 (1,239)	-0,202 (1,124)	41	3	3,179 (0,97)	-0,45 (0,941)	0,248387	-0,176827 -0,673601	0,2492	0,2374 (-0,1615-0,6362)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)												

Tabelle 4-1793: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	24 (38,71)	16 (40)	0,8963
MID < 0,5	38 (61,29)	24 (60)	
Summe	62 (100)	40 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-1792 stellt die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei männlichen Patienten zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 zu verschiedenen Zeitpunkten dar. In der AR101-Gruppe wurde zu Studienbeginn im Mittel über FAIM ein durch die eigene Erdnussallergie wahrgenommenes Risiko in Höhe von 3,618 Punkten (SD: 1,047) erhoben, in der Placebo-Gruppe lag das Risiko bei einem Mittelwert in Höhe von 3,598 (SD: 0,998).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 63/85 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 41/44 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zu Studienende in der Gruppe mit AR101-Behandlung im Mittel leicht um -0,202 Punkte (SD: 1,124 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,45 Punkte (SD: 0,941 Punkte). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen lag nicht vor (p = 0,2492). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s .Tabelle 4-1793).

Tabelle 4-1794: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,02	0,8814
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,73	0,1908
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-1794 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 8 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,1908).

Tabelle 4-1795: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	29	3,833	3,954 (1,088)		15	4,333	4,211 (0,933)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	12	3,667	3,569 (1,011)	-0,264 (1,06)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	17	3,667	3,814 (0,913)	-0,225 (0,961)	15	4	3,9 (0,965)	-0,115 (0,675)	-0,110106	-0,751774 -0,531563	0,7279	-0,134 (-0,857-0,5889)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Tabelle 4-1796: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	8 (47,06)	5 (38,46)	0,6377
MID < 0,5	9 (52,94)	8 (61,54)	
Summe	17 (100)	13 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-1795 sind die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag das per FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie In der AR101-Gruppe im Mittel bei 3,791 Punkten (SD: 0,870), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 4,190 (SD: 0,879).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 32/47 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 13/14 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das über FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,469 Punkte (SD: 0,620 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,372 Punkte (SD: 0,691 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,6477). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1796).

Tabelle 4-1797: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	57	3,667	3,611 (0,97)		19	3,333	3,482 (0,741)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	11	3,167	3,273 (0,716)	-0,348 (0,584)	1	2,5	2,5 (-)	-1 (-)	0,651515	-0,708292 -2,011322	0,3108	-
Exit-*DBPCFC*	42	3,333	3,206 (0,916)	-0,306 (0,832)	18	3,25	3,167 (0,745)	-0,333 (0,46)	0,027778	-0,401991 -0,457546	0,8975	0,0379 (-0,5256-0,6013)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Tabelle 4-1798: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert

MID ≥ 0,5	17 (40,48)	8 (47,06)	0,6431
MID < 0,5	25 (59,52)	9 (52,94)	
Summe	42 (100)	17 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-1797 sind die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag das per FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie In der AR101-Gruppe im Mittel bei 3,611 Punkten (SD: 0,97), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 3,482 (SD: 0,741).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 42/57 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 18/19 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das über FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,306 Punkte (SD: 0,832 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,333 Punkte (SD: 0,46 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,8975). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1798).

Tabelle 4-1799: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,06	0,8043
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,56	0,4578
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-1799 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,4578).

Tabelle 4-1800: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	82	4,5	4,483 (1,114)		43	4,5	4,436 (0,997)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	11	4,375	4,398 (1,318)	-0,014 (0,804)	2	4,063	4,063 (1,503)	0 (-)	-0,21861	-0,475608 -0,038388	0,0157	-
Exit-*DBPCFC*	66	4,313	4,313 (1,153)	-0,183 (1,05)	40	4,125	4,178 (1,002)	-0,24 (0,89)	0,057044	-0,355625 -0,469712	0,7844	0,0579 (-0,3517-0,4675)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)												

Tabelle 4-1801: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	27 (42,86)	12 (33,33)	0,3509
MID < 0,5	36 (57,14)	24 (66,67)	
Summe	63 (100)	36 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-1800 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von weiblichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 4,483 Punkten (SD: 1,114), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 4,436 (SD: 0,997).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 66/82 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 40/43 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,183 Punkte (SD: 1,05 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,24 Punkte (SD: 0,89 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,7844). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte mittels Responderanalyse kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1801).

Tabelle 4-1802: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	145	4,625	4,541 (0,987)		76	4,313	4,314 (1,046)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	25	4,875	4,73 (1,01)	0,006 (0,68)	1	5,375	5,375 (-)	-0,125 (-)	0,130682	-1,314643 -1,576007	0,8527	-
Exit-*DBPCFC*	118	4,125	4,047 (0,964)	-0,465 (1,027)	75	4,25	4,372 (1,05)	0,029 (0,987)	-0,494263	-0,801886 - -0,18664	0,0018	-0,491 (-0,798- -0,185)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)												

Tabelle 4-1803: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	50 (46,3)	19 (27,54)	0,0126
MID < 0,5	58 (53,7)	50 (72,46)	
Summe	108 (100)	69 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-1802 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von männlichen Patienten zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 4,541 Punkten (SD: 0,987), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 4,314 (SD: 1,046).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 118/145 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 75/76 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,465 Punkte (SD: 1,027 Punkte), in der Placebo-Gruppe um 0,029 Punkte (SD: 0,987 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,0018). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1803).

Tabelle 4-1804: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	5,71	0,0175
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,37	0,5415
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-1804 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des von den Eltern wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,9415).

Tabelle 4-1805: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	29	3,833	3,954 (1,088)		15	4,333	4,211 (0,933)	()	-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	12	3,667	3,569 (1,011)	-0,264 (1,06)	0	-	-	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	17	3,667	3,814 (0,913)	-0,225 (0,961)	15	4	3,9 (0,965)	-0,115 (0,675)	-0,110106	-0,751774 -0,531563	0,7279	-0,134 (-0,857-0,5889)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Tabelle 4-1806: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei weiblichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	8 (47,06)	5 (38,46)	0,6377
MID < 0,5	9 (52,94)	8 (61,54)	
Summe	17 (100)	13 (100)	

MID: Minimal Important Difference
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-1805 führt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von weiblichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie bei 3,954 Punkten (SD: 1,088), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,211 (SD: 0,933).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 17/29 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 15/15 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,225 Punkte (SD: 0,961 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei -0,115 Punkten (SD: 0,675 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,7279). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1806).

Tabelle 4-1807: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	57	3,667	3,611 (0,97)		19	3,333	3,482(0,741)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	11	3,167	3,273 (0,716)	-0,348 (0,584)	1	2,5	2,5 (-)	-1 (-)	0,651515	-0,708292 -2,011322	0,3108	-
Exit-*DBPCFC*	42	3,333	3,206 (0,916)	-0,306 (0,832)	18	3,25	3,167 (0,745)	-0,333 (0,46)	0,027778	-0,401991 -0,457546	0,8975	0,0379 (-0,5256-0,6013)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)												

Tabelle 4-1808: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	17 (40,48)	8 (47,06)	0,6431
MID < 0,5	25 (59,52)	9 (52,94)	
Summe	42 (100)	17 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-1807 führt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von männlichen Patienten zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie bei 3,611 Punkten (SD: 0,97), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 3,482 (SD: 0,741).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 42/57 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 18/19 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,306 Punkte (SD: 0,832 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei -0,333 Punkten (SD: 0,46 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,8975). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1808).

Tabelle 4-1809: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,06	0,8043
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,56	0,4578
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-1809 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des von den Eltern wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,4578).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1810: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	112	4,75	4,646 (1,011)		48	4,375	4,341 (0,953)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	16	4,688	4,656 (1,019)	-0,08 (0,617)	2	5,25	5,25 (0,177)	-0,063 (0,088)	-0,017857	-0,983306 -0,947592	0,9689	-0,0321 (-1,5137-1,4496)
Exit-*DBPCFC*	89	4,125	4,183 (1,054)	-0,464 (1,02)	49	4,5	4,36 (1,176)	0,047 (1,013)	-0,510367	-0,888652 - -0,132082	0,0086	-0,5058 (-0,8793--0,1322)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Tabelle 4-1811: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	25 (45,45)	9 (36)	0,4278
MID < 0,5	30 (54,55)	16 (64)	
Summe	55 (100)	25 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-1810 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Patienten mit Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 zu verschiedenen Zeitpunkten. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie zu Studienbeginn bei 4,646 Punkten (SD: 1,011), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 4,341 (SD: 0,953).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 89/112 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 49/48 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zu Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,464 Punkte (SD: 1,02 Punkte), in der Placebo-Gruppe um0,047 Punkte (SD: 1,013 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war ein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,0086). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte mittels Responderanalyse kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1811).

Tabelle 4-1812: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 8 - 12 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	115	4,5	4,397 (1,043)		71	4,375	4,37 (1,079)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	20	4,688	4,606 (1,194)	0,066 (0,781)	1	3	3 (-)	-	0,066176	-0,335259 -0,467612	0	-
Exit-*DBPCFC*	95	4,125	4,104 (1,031)	-0,264 (1,058)	66	4,188	4,263 (0,92)	-0,139 (0,921)	-0,125092	-0,453943 -0,20376	0,4534	-0,1255 (-0,4508-0,1998)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)												

Tabelle 4-1813: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	18 (43,9)	17 (45,95)	0,8562
MID < 0,5	23 (56,1)	20 (54,05)	
Summe	41 (100)	37 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-1812 stellt die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Patienten ohne Asthma zwischen 8 - 12 Jahren aus der Studie ARC007 zu verschiedenen Zeitpunkten dar. In der AR101-Gruppe wurde zu

Studienbeginn im Mittel über FAIM ein durch die eigene Erdnussallergie wahrgenommenes Risiko in Höhe von 4,397 Punkten (SD: 1,043) erhoben, in der Placebo-Gruppe lag das Risiko bei einem Mittelwert in Höhe von4,37 (SD: 1,079).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 95/115 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 66/71 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das mittels FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zu Studienende in der Gruppe mit AR101-Behandlung im Mittel leicht um -0,264 Punkte (SD: 1,058 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,139 Punkte (SD: 0,921 Punkte). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen lag nicht vor (p = 0,4534). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1813).

Tabelle 4-1814: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren in der Studie ARC007

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	5,67	0,018
Asthma Nein vs. Ja	0,21	0,6475
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-1814 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 8 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,6475).

Tabelle 4-1815: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	54	3,667	3,756 (0,954)		22	3,417	3,795 (0,95)	()	-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	16	3,667	3,438 (0,777)	-0,417 (0,863)	0	-	-	-	-0,876427	0,043093-	0	-
Exit-*DBPCFC*	36	3,333	3,412 (1)	-0,278 (0,834)	21	3,333	3,437 (0,984)	-0,308(0,444)	0,030556	-0,372576 -0,433687	0,8798	0,0432 (-0,5035-0,5898)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)												

Tabelle 4-1816: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	15 (41,67)	9 (45)	0,8091
MID < 0,5	21 (58,33)	11 (55)	
Summe	36 (100)	20 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-1815 sind die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag

das per FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie In der AR101-Gruppe im Mittel bei 3,756 Punkten (SD: 0,954), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 3,795 (SD: 0,95).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 36/54 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 21/22 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das über FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,278 Punkte (SD: 0,834 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,308 Punkte (SD: 0,444 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,8798). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1816).

Tabelle 4-1817: Veränderungen des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Subject Form, 13 - 17 Jahre) bei Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	32	3,667	3,677 (1,132)		12	3,75	3,819 (0,83)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	7	3	3,405 (1,142)	-0,048 (0,815)	1	2,5	2,5 (-)	-1 (-)	0,952381	-1,179217 -3,083979	0,3162	-
Exit-*DBPCFC*	23	3,5	3,333 (0,882)	-0,29 (0,927)	12	3,417	3,611 (0,814)	-0,1 (0,758)	-0,189855	-0,870712 -0,491002	0,5736	-0,2223 (-0,9666-0,5221)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Tabelle 4-1818: Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	10 (43,48)	4 (40)	1
MID < 0,5	13 (56,52)	6 (60)	
Summe	23 (100)	10 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-1817 sind die Veränderungen des mittels FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Studienbeginn lag das per FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie In der AR101-Gruppe im Mittel bei 3,677 Punkten (SD: 1,132), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert bei 3,819 (SD: 0,83).

Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite lagen die Daten von 23/32 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 12/12 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Das über FAIM erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie verbesserte sich bis zum Studienende in der Behandlungsgruppe mit AR101 im Mittel leicht um -0,29 Punkte (SD: 0,927 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,1 Punkte (SD: 0,758 Punkte). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant (p = 0,5736). Anhand der Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1818).

Tabelle 4-1819: Interaktionstest zum mittels FAIM erfassten wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,06	0,8046
Asthma Nein vs. Ja	0,12	0,7331
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-1819 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,7331).

Tabelle 4-1820: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	112	4,75	4,646 (1,011)		48	4,375	4,341 (0,953)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	16	4,688	4,656 (1,019)	-0,08 (0,617)	2	5,25	5,25 (0,177)	-0,063 (0,088)	-0,017857	-0,983306 -0,947592	0,9689	-0,0321 (-1,5137-1,4496)
Exit-*DBPCFC*	89	4,125	4,183 (1,054)	-0,464 (1,02)	49	4,5	4,36 (1,176)	0,047 (1,013)	-0,510367	-0,888652 - -0,132082	208	-0,5058 (-0,8793-244)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)												

Tabelle 4-1821: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	27 (42,86)	12 (33,33)	0,3509
MID < 0,5	36 (57,14)	24 (66,67)	
Summe	63 (100)	36 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-1820 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von Patienten mit Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 4,656 Punkten (SD: 1,019), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 5,25 (SD: 0,177).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 89/112 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 49/48 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,464 Punkte (SD: 1,02 Punkte), in der Placebo-Gruppe um 0,047 Punkte (SD: 1,013 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,208). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1821).

Tabelle 4-1822: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 4 - 12 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	115	4,5	4,397 (1,043)		71	4,375	4,37 (1,079)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	20	4,688	4,606 (1,194)	0,066 (0,781)	1	3	3 (,)	-	-	-	-	-
Exit-*DBPCFC*	95	4,125	4,104 (1,031)	-0,264 (1,058)	66	4,188	4,263 (0,92)	-0,139(0,921)	-0,125092	-0,453943 -0,20376	0,4534	-0,1255 (-0,4508-0,1998)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)												

Tabelle 4-1823: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	50 (46,3)	19 (27,54)	0,0126
MID < 0,5	58 (53,7)	50 (72,46)	
Summe	108 (100)	69 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-1822 zeigt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von Patienten ohne Asthma zwischen 4 - 12 Jahren aus der Studie ARC007. In der AR101-Gruppe lag das mittels FAIM

über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie zu Studienbeginn bei einem Mittelwert von 4,397 Punkten (SD: 1,043), in der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei 4,37 (SD: 1,079).

Bei der Abschlussvisite lagen die Daten von 95/115 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 66/71 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe verbesserte sich das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie bis zum Studienende im Mittel leicht um -0,264 Punkte (SD: 1,058 Punkte), in der Placebo-Gruppe um -0,139 Punkte (SD: 0,921 Punkte). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (p = 0,4534). Zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte mittels Responderanalyse kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1823).

Tabelle 4-1824: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren in der Studie ARC007

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	5,67	0,018
Asthma Nein vs. Ja	0,21	0,6475
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-1824 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des von den Eltern wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 4 - 12 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,6475).

Tabelle 4-1825: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	54	3,667	3,756 (0,954)		22	3,417	3,795 (0,95)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	16	3,667	3,438 (0,777)	-0,417 (0,863)	0	-	-	-	-0,876427	0,043093-	0	-
Exit-*DBPCFC*	36	3,333	3,412 (1)	-0,278 (0,834)	21	3,333	3,437 (0,984)	-0,308 (0,444)	0,030556	-0,372576 -0,433687	0,8798	0,0432 (-0,5035-0,5898)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)												

Tabelle 4-1826: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten mit Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	15 (41,67)	9 (45)	0,8091
MID < 0,5	21 (58,33)	11 (55)	
Summe	36 (100)	20 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-1825 führt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von Patienten mit Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-

Gruppe das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie bei 3,756 Punkten (SD: 0,954), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 3,795 (SD: 0,95).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 36/54 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 21/22 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,278 Punkte (SD: 0,834 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei -0,308 Punkten (SD: 0,444 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,8798). Mittels entsprechender Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 konnte kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden (s. Tabelle 4-1826).

Tabelle 4-1827: Veränderungen des von den Eltern/Betreuern wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie (FAIM – Parent Form, 13 - 17 Jahre) der Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007

	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
Zeitpunkt	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Median	MW (SD)	Änderung zur Baseline MW (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	32	3,667	3,677 (1,132)		12	3,75	3,819 (0,83)		-	-	-	-
Vorzeitiger Studien-abbruch	7	3	3,405 (1,142)	-0,048 (0,815)	1	2,5	2,5 (-)	-1 (-)	0,952381	-1,179217 -3,083979	0,3162	-
Exit-*DBPCFC*	23	3,5	3,333 (0,882)	-0,29 (0,927)	12	3,417	3,611 (0,814)	-0,1 (0,758)	-0,189855	-0,870712 -0,491002	0,5736	-0,2223 (-0,9666-0,5221)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Tabelle 4-1828: Responderanalyse zum Anteil der Eltern/Betreuer der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung (MID ≥ 0,5) des über FAIM erhobenen, wahrgenommenen Risikos bei Patienten ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

Studienarm	AR101	Placebo	AR101 vs. Placebo
	n (%)	n (%)	p-Wert
MID ≥ 0,5	10 (43,48)	4 (40)	1
MID < 0,5	13 (56,52)	6 (60)	
Summe	23 (100)	10 (100)	
MID: Minimal Important Difference Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-1827 führt die Veränderungen des mittels FAIM über die Eltern erhobenen, wahrgenommenen Risikos durch die eigene Erdnussallergie von Patienten ohne Asthma zwischen 13 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 auf. Zu Studienbeginn lag In der AR101-Gruppe das mittels FAIM über die Eltern erhobene, wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie bei 3,677 Punkten (SD: 1,132), in der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert 3,819 (SD: 0,83).

Zur Abschlussvisite lagen die Daten von 23/32 Patienten aus der AR101-Gruppe und von 12/12 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Zum Studienende war in der Behandlungsgruppe im Mittel eine leichte Verbesserung von -0,29 Punkte (SD: 0,927 Punkte) festzustellen, in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei -0,1 Punkten (SD: 0,927 Punkte). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p = 0,5736). Eine Responderanalyse zum Anteil der Probanden mit einer klinisch relevanten Veränderung des FAIM-Scores von ≥ 0,5 zeigte keinen Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 4-1828).

Tabelle 4-1829: Interaktionstest zum mittels FAIM-Parent Form erfassten Risiko durch die eigene Erdnussallergie bei Studienende zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren in der Studie ARC007

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,06	0,8046
Asthma Nein vs. Ja	0,12	0,7331
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-1829 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die mittels FAIM erhobenen Veränderungen des von den Eltern wahrgenommenen Risikos zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Asthma im Alter von 13 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,7331).

4.3.1.3.2.10 Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen – RCT

Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen in der Studie ARC003

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1830: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	336 (96)	49 (98)	6914 (93)	952 (91,5)	2598 (93,4)	484 (87,5)	9848 (93,2)	1485 (90,4)
Grad 2	14 (4)	1 (2)	513 (6,9)	88 (8,5)	180 (6,5)	69 (12,5)	707 (6,7)	158 (9,6)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	7 (0,1)	0 (0)	4 (0,1)	0 (0)	11 (0,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	350 (100)	50 (100)	7427 (99,9)	1040 (100)	2778 (99,9)	553 (100)	10555 (99,9)	1643 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	7 (0,1)	0 (0)	4 (0,1)	0 (0)	11 (0,1)	0 (0)
TOTAL	350 (100)	50 (100)	7434 (100)	1040 (100)	2782 (100)	553 (100)	10566 (100)	1643 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-1830 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 dargestellt. In der initialen Aufdosierung konnten in der AR101-Gruppe insgesamt 350 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren beobachtet werden, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2aufwiesen. In der Placebo-Gruppe waren es 50 unerwünschte Ereignisse, ebenfalls mit einem Schweregrad ≤ 2. Während der Dosissteigerungsphase wurden 7434 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im AR101-Arm beobachtet, wovon 7 den Schweregrad 3 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 2782 unerwünschte Ereignisse. 2782 unerwünschte Ereignisse zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe, wovon 4 einen Schweregrad von 3 aufwiesen. 553 unerwünschte Ereignisse wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-1831: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	196 (92,9)	22 (73,3)	4148 (92,5)	196 (87,5)	1148 (91,2)	53 (54,6)	5492 (92,3)	271 (77,2)
Grad 2	15 (7,1)	8 (26,7)	331 (7,4)	27 (12,1)	99 (7,9)	44 (45,4)	445 (7,5)	79 (22,5)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	4 (0,1)	1 (0,4)	12 (1)	0 (0)	16 (0,3)	1 (0,3)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	211 (100)	30 (100)	4479 (99,9)	223 (99,6)	1247 (99)	97 (100)	5937 (99,7)	350 (99,7)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	4 (0,1)	1 (0,4)	12 (1)	0 (0)	16 (0,3)	1 (0,3)
TOTAL	211 (100)	30 (100)	4483 (100)	224 (100)	1259 (100)	97 (100)	5953 (100)	351 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-1831 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm insgesamt 211 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren festgestellt werden, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe waren es 30 unerwünschte Ereignisse, alle zeigten einem Schweregrad ≤ 2. In der Dosissteigerungsphase wurden 4479 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 4 den Schweregrad 3 zeigten. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 224 unerwünschte Ereignisse, einer mit dem Schweregrad 3. 1259 unerwünschte Ereignisse zeigten sich bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe, wovon 12 einen schweren Schweregrad aufwiesen. 97 unerwünschte Ereignisse wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-1832: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschtes Ereignis bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, gesamte Studie		238	89			
	Ja	234 (98,32)	85 (95,51)	0,0281 (-0,0095-0,0658)	2,7529 (0,6735-11,2529)	1,0295 (0,9812-1,0801)
	Nein	4 (1,68)	4 (4,49)			
	p*	0,2203		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1832 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC003 aufwies. 98,32 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 95,51 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-1833: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, gesamte Studie		134	35			
	Ja	133 (99,25)	33 (94,29)	0,0497 (0,0006-0,0988)	8,0606 (0,7093-91,6081)	1,0527 (0,969-1,1436)
	Nein	1 (0,75)	2 (5,71)			
	p*	0,1092		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1833 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC003 zeigte. Aus der AR101-Gruppe zeigten 99,25 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 94,29 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-1834: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,671	1,096-12,293	0,0349
Alter 12-17 vs. 4-11	1,252	0,324-4,83	0,7444
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1834 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,7444).

Tabelle 4-1835: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren; initiale Aufdosierung		238	89			
	Ja	116 (48,74)	23 (25,84)	0,229 (0,1086- 0,3494)	2,7284 (1,5926- 4,6743)	1,886 (1,2959- 2,7449)
	Nein	122 (51,26)	66 (74,16)			
	p*	0,0002		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-1835 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. 48,74 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC003 auf. In der Placebo-Gruppe war dieser Anteil bei 25,84 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag das relative Risiko für die Patienten zwischen 4 – 11 Jahren im AR101-Arm, welche mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Studie ARC003 hatten, statistisch signifikant bei 1,89 (95 %- KI = [1,2959; 2,7449]).

Tabelle 4-1836: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren; initiale Aufdosierung		134	35			
	Ja	73 (54,48)	13 (37,14)	0,1733 (-0,0126-0,3593)	2,0252 (0,9421-4,3536)	1,4667 (0,9278-2,3186)
	Nein	61 (45,52)	22 (62,86)			
	p*	0,0677		0,0002		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1836 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren gezeigt, bei welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 beobachtet werden konnte. Aus der AR101-Gruppe zeigten 54,48 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 37,14 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt:

Tabelle 4-1837: Unerwünschte Ereignisse während der Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,477	1,597-3,843	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	1,338	0,915-1,955	0,133

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1837 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse während der Aufdosierung dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,133).

Tabelle 4-1838: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren; Dosissteigerung		238	89			
	Ja	228 (95,8)	80 (89,89)	0,0591 (0,0021-0,1161)	2,565 (1,0061-6,5392)	1,0658 (0,9892-1,1483)
	Nein	10 (4,2)	9 (10,11)			
	p*	0,042		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1838 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. 95,8 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC003 auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 89,98 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-1839: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren; Dosissteigerung		134	35			
	Ja	125 (93,28)	28 (80)	0,1328 (0,0239-0,2418)	3,4722 (1,1918-10,1164)	1,166 (0,982-1,3846)
	Nein	9 (6,72)	7 (20)			
	p*	0,0252		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1839 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufwies. 93,28 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren zeigten mind.

ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe war dieser Wert bei 80 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-1840: Unerwünschte Ereignisse während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,923	1,442-5,925	0,0029
Alter 12-17 vs. 4-11	0,536	0,265-1,084	0,0828
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1840 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Probanden im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,0828).

Tabelle 4-1841: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren; Erhaltungsphase		238	89			
	Ja	183 (76,89)	69 (77,53)	-0,0064 (-0,1088- 0,096)	0,9644 (0,539- 1,7257)	0,9918 (0,8693- 1,1315)
	Nein	55 (23,11)	20 (22,47)			
	p*	0,9029		0,0011		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-1841 stellt den Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. Bei 76,9 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten sich mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 77,53 %. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-1842: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren; Erhaltungsphase		134	35			
	Ja	87 (64,93)	25 (71,43)	-0,065 (-0,2409-0,1109)	0,7404 (0,3278-1,6722)	0,909 (0,7124-1,1598)
	Nein	47 (35,07)	10 (28,57)			
	p*	0,4687		0,1495		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1842 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 zeigte. 64,93 % der Patienten aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 71,43 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren. Es zeigte sich hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-1843: Unerwünschte Ereignisse während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,88	0,548-1,414	0,5979
Alter 12-17 vs. 4-11	0,589	0,391-0,889	0,0117

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1843 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Erhaltungsphase bezüglich der unerwünschten Ereignisse dar. Es konnte hierbei ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,0117).

Tabelle 4-1844: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	27 (7,7)	11 (22)	2065 (27,8)	626 (60,3)	982 (35,3)	476 (86,1)	3074 (29,1)	1113 (67,8)
Behandlungs-bedingt	323 (92,3)	39 (78)	5369 (72,2)	626 (60,3)	1800 (64,7)	77 (13,9)	7492 (70,9)	528 (32,2)
TOTAL	350 (100)	50 (100)	7434 (100)	1038 (100)	2782 (100)	553 (100)	10566 (100)	1641 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-1844 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden 350 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe beobachtet, wobei 92,3 % behandlungsbedingt waren. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 50 unerwünschte Ereignisse, wovon sich 78 % als behandlungsbedingt herausstellten. Während der Dosissteigerung zeigten sich 7434 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm, hiervon waren 72,2 % behandlungsbedingt. 1038 unerwünschte Ereignisse traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren 60,3 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 2782 unerwünschte Ereignisse beobachtet, 64,7 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 553 unerwünschte Ereignisse beobachtet, hiervon waren 13,9 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-1845: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	15 (7,1)	6 (20)	568 (12,7)	167 (74,6)	373 (29,6)	89 (91,8)	956 (16,1)	262 (74,6)
Behandlungs-bedingt	196 (92,9)	24 (80)	3915 (87,3)	167 (74,6)	886 (70,4)	8 (8,2)	4997 (83,9)	89 (25,4)
TOTAL	211 (100)	30 (100)	4483 (100)	224 (100)	1259 (100)	97 (100)	5953 (100)	351 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-1845 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Probanden zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003. Während der initialen Aufdosierung wurden 211 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm festgestellt, 92,9 % davon behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 30 unerwünschte Ereignisse in dieser Phase, 80 % davon waren behandlungsbedingt. In der

Dosissteigerungsphase zeigten sich 4483 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe, hiervon waren 87,3 % behandlungsbedingt. 224 erwünschte Ereignisse traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 74,6 % waren behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 1259 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 70,4 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 97 unerwünschte Ereignisse beobachtet, hiervon waren 8,2 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-1846: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	1 (25)	-	0 (0)	1 (100)	1 (12,5)	1 (100)
Grad 2	-	-	2 (50)	-	3 (75)	0 (0)	5 (62,5)	0 (0)
Grad 3	-	-	1 (25)	-	1 (25)	0 (0)	2 (25)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	3 (75)	-	3 (75)	1 (100)	6 (75)	1 (100)
≥ 3	-	-	1 (25)	-	1 (25)	0 (0)	2 (25)	0 (0)
TOTAL	-	-	4 (100)	-	4 (100)	1 (100)	8 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-1846 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003. In der Dosissteigerungsphase wurden 4 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei einem Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 3 behandlungsbedingt waren (s. Tabelle 4-1848). Im Placebo-Arm kam in dieser Phase kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis vor. 4 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigten sich bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren während der Erhaltungsphase im AR101-Arm, wovon keines behandlungsbedingt war (s. Tabelle 4-1848). Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zeigte sich in der Placebo-Gruppe in dieser Phase, welches nicht behandlungsbedingt war (s. Tabelle 4-1848).

Tabelle 4-1847: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Grad 2	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Grad 3	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-
Grad 4 oder 5	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≥ 3	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-
TOTAL	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-1847 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Probanden zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 dargestellt. In der Erhaltungsphase wurde 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bei einem Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe nachgewiesen, welches behandlungsbedingt war (s. Tabelle 4-1849).

Tabelle 4-1848: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (25)	-	4 (100)	1 (100)	5 (62,5)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	3 (75)	-	0 (0)	0 (0)	3 (37,5)	0 (0)
TOTAL	-	-	4 (100)	-	4 (100)	1 (100)	8 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

Tabelle 4-1849: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-
TOTAL	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-
Quelle: (143)								

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1850: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	237 (94,4)	29 (96,7)	4418 (92)	365 (89,5)	1332 (89,7)	153 (81)	5987 (91,6)	547 (87,2)
Grad 2	14 (5,6)	1 (3,3)	373 (7,8)	42 (10,3)	142 (9,6)	36 (19)	529 (8,1)	79 (12,6)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	10 (0,2)	1 (0,2)	11 (0,7)	0 (0)	21 (0,3)	1 (0,2)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	251 (100)	30 (100)	4791 (99,8)	407 (99,8)	1474 (99,3)	189 (100)	6516 (99,7)	626 (99,8)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	10 (0,2)	1 (0,2)	11 (0,7)	0 (0)	21 (0,3)	1 (0,2)
TOTAL	251 (100)	30 (100)	4801 (100)	408 (100)	1485 (100)	189 (100)	6537 (100)	627 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-1850 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003. In der initialen Aufdosierung zeigten sich in der AR101-Gruppe insgesamt 251 unerwünschte Ereignisse bei den weiblichen Patienten, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es 30 unerwünschte Ereignisse, welche alle den Schweregrad ≤ 2 aufwiesen. Während der Dosissteigerungsphase wurden 4801 unerwünschte Ereignisse bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon zeigten 0,2 % den Schweregrad 3 an. In der Placebo-Gruppe waren es in dieser Phase 408 unerwünschte Ereignisse, eines davon mit einem Schweregrad von 3.

1485 unerwünschte Ereignisse zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe, 11 dabei mit dem Schweregrad 3. 189 unerwünschte Ereignisse wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-1851: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	295 (95,2)	42 (84)	6644 (93,4)	783 (91,5)	2414 (94,4)	384 (83,3)	9353 (93,7)	1209 (88,4)
Grad 2	15 (4,8)	8 (16)	471 (6,6)	73 (8,5)	137 (5,4)	77 (16,7)	623 (6,2)	158 (11,6)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	5 (0,2)	0 (0)	6 (0,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	310 (100)	50 (100)	7115 (100)	856 (100)	2551 (99,8)	461 (100)	9976 (99,9)	1367 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	5 (0,2)	0 (0)	6 (0,1)	0 (0)
TOTAL	310 (100)	50 (100)	7116 (100)	856 (100)	2556 (100)	461 (100)	9982 (100)	1367 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-1851 wird die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003 gezeigt. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm 310 unerwünschte Ereignisse bei den männlichen Patienten festgestellt werden, all diese wiesen einen Schweregrad von ≤ 2 auf. In der Placebo-Gruppe waren es 50 unerwünschte Ereignisse, wovon alle einem Schweregrad ≤ 2 zeigten. In der Dosissteigerungsphase wurden 7116 unerwünschte Ereignisse bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe festgestellt, wovon eines den Schweregrad 3 zeigte. In der Placebo-Gruppe waren es 856 unerwünschte Ereignisse in dieser Phase mit dem Schweregrad ≥ 2. 2556 unerwünschte Ereignisse zeigten sich bei den männlichen Patienten während der Erhaltungsphase im AR101-Arm, wovon 0,2 % einen schweren Schweregrad aufwiesen. 461 unerwünschte Ereignisse wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 zeigten.

Tabelle 4-1852: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den weiblichen Patienten; gesamte Studie		164	48			
	Ja	161 (98,17)	45 (93,75)	0,0442 (-0,0091-0,0975)	3,5778 (0,6981-18,3351)	1,0472 (0,9705-1,1298)
	Nein	3 (1,83)	3 (6,25)			
	p*	0,131		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1852 wird der Anteil der weiblichen Probanden gezeigt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC003 aufwies. 98,17 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 93,75 % der weiblichen Patienten. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-1853: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den männlichen Patienten, gesamte Studie		208	76			
	Ja	206 (99,04)	73 (96,05)	0,0299 (-0,0047-0,0644)	4,2329 (0,6934-25,839)	1,0311 (0,9833-1,0812)
	Nein	2 (0,96)	3 (3,95)			
	p*	0,121		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1853 stellt den Anteil der männlichen Probanden dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC003 aufwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 99,04 % der männlichen Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe war dieser Anteil bei 96,05 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-1854: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,86	1,152-12,928	0,0285
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,571	0,17-1,914	0,3638
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1854 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,3638).

Tabelle 4-1855: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den weiblichen Patienten, initiale Aufdosierung		164	48			
	Ja	85 (51,83)	13 (27,08)	0,2475 (0,0871- 0,4078)	2,8968 (1,4293- 5,8712)	1,9137 (1,1758- 3,1146)
	Nein	79 (48,17)	35 (72,92)			
	p*	0,0025		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-1855 zeigt den Anteil der weiblichen Probanden auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierungsphase in der Studie ARC003 aufwies. 51,83 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 27,08 %. Zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde das relative Risiko bei den weiblichen Patienten im AR101-Arm, welche mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung hatten, statistisch signifikant um das 1,91-fache erhöht (95 %- KI = [1,1758; 3,1146]).

Tabelle 4-1856: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den männlichen Patienten, initiale Aufdosierung		208	76			
	Ja	104 (50)	23 (30,26)	0,1974 (0,0668-0,328)	2,3043 (1,3165-4,0333)	1,6522 (1,1442-2,3856)
	Nein	104 (50)	53 (69,74)			
	p*	0,0031		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1856 wird der Anteil der männlichen Probanden gezeigt, bei welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe zeigten 50 % der männlichen Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 30,26 %. Das relative Risiko wurde bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe, welche mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung hatten, statistisch signifikant um das 1,65-fache erhöht (95 %- KI = [1,1442; 2,3856]).

Tabelle 4-1857: Unerwünschte Ereignisse während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,521	1,627-3,908	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,026	0,713-1,476	0,8904

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1857 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Probanden in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse während der initialen Aufdosierung. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,8904).

Tabelle 4-1858: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den weiblichen Patienten, Dosissteigerung		164	48			
	Ja	155 (94,51)	43 (89,58)	0,0493 (-0,0306-0,1292)	2,0026 (0,6378-6,2881)	1,055 (0,9515-1,1698)
	Nein	9 (5,49)	5 (10,42)			
	p*	0,3173		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1858 wird der Anteil der weiblichen Probanden dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. Während der Dosissteigerungsphase zeigten 94,51 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC003 auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 89,58 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-1859: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den männlichen Patienten, Dosissteigerung		208	76			
	Ja	198 (95,19)	65 (85,53)	0,0967 (0,0279-0,1654)	3,3508 (1,3609-8,2501)	1,113 (1,0097-1,2269)
	Nein	10 (4,81)	11 (14,47)			
	p*	0,0059		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1859 zeigt den Anteil der männlichen Probanden auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufwies.

95,19 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis. Im Placebo-Arm war dieser Wert bei 85,53 %. Das relative Risiko wurde bei den männlichen Patienten im AR101-Arm, welche mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerungsphase hatten, statistisch signifikant um das 1,11-fache erhöht (95 %- KI = [1,0097; 1,2269]).

Tabelle 4-1860: Unerwünschte Ereignisse während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,742	1,362-5,522	0,0047
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,077	0,531-2,185	0,8378
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1860 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse aufgezeigt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8378).

Tabelle 4-1861: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den weiblichen Patienten, Erhaltungsphase		164	48			
	Ja	124 (75,61)	35 (72,92)	0,0269 (-0,1123- 0,1662)	1,1514 (0,5551- 2,3883)	1,0369 (0,8549- 1,2578)
	Nein	40 (24,39)	13 (27,08)			
	p*	0,7047		0,0025		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-1861 stellt den Anteil der weiblichen Probanden dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. 75,61 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 72,92 %. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-1862: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den männlichen Patienten, Erhaltungsphase		208	76			
	Ja	146 (70,19)	59 (77,63)	-0,0744 (-0,1921-0,0433)	0,6785 (0,3665-1,2562)	0,9042 (0,7785-1,0502)
	Nein	62 (29,81)	17 (22,37)			
	p*	0,2155		0,0821		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1862 wird der Anteil der männlichen Probanden dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. 70,19 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten in der Erhaltungsphase mind. ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 77,63 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1863: Unerwünschte Ereignisse während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,838	0,523-1,341	0,4612
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,165	0,776-1,747	0,4617

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1863 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Probanden während der Erhaltungsphase bezüglich der unerwünschten Ereignisse auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen hierbei nachgewiesen werden (p = 0,4617).

Tabelle 4-1864: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	19 (7,6)	7 (23,3)	1046 (21,8)	271 (66,4)	590 (39,7)	164 (86,8)	1655 (25,3)	442 (70,5)
Behandlungs-bedingt	232 (92,4)	23 (76,7)	3755 (78,2)	271 (66,4)	895 (60,3)	25 (13,2)	4882 (74,7)	185 (29,5)
TOTAL	251 (100)	30 (100)	4801 (100)	408 (100)	1485 (100)	189 (100)	6537 (100)	627 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-1864 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Probanden zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden 251 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe beobachtet, wobei 92,4 % behandlungsbedingt waren. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 30 unerwünschte Ereignisse, wovon sich 76,7 % als behandlungsbedingt herausstellten. Während der Dosissteigerung zeigten sich 4801 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm, hiervon waren 78,2 % behandlungsbedingt. 408 unerwünschte Ereignisse traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren 66,4 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 1485 unerwünschte Ereignisse beobachtet, 60,3 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 189 unerwünschte Ereignisse beobachtet, hiervon waren 13,2 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-1865: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	23 (7,4)	10 (20)	1587 (22,3)	522 (61,1)	765 (29,9)	401 (87)	2375 (23,8)	933 (68,4)
Behandlungs-bedingt	287 (92,6)	40 (80)	5529 (77,7)	522 (61,1)	1791 (70,1)	60 (13)	7607 (76,2)	432 (31,6)
TOTAL	310 (100)	50 (100)	7116 (100)	854 (100)	2556 (100)	461 (100)	9982 (100)	1365 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-1865 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003. Während der initialen Aufdosierung wurden 310 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm festgestellt, 92,6 % davon war behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 50 unerwünschte Ereignisse in dieser Phase, 80 % davon waren behandlungsbedingt. In der

Dosissteigerungsphase zeigten sich 7116 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe, hiervon waren 77,7 % behandlungsbedingt. 854 erwünschte Ereignisse traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 61,1 % waren behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 2556 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 70,1 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 461 unerwünschte Ereignisse beobachtet, hiervon waren 13 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-1866: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	1 (33,3)	-	0 (0)	1 (100)	1 (20)	1 (100)
Grad 2	-	-	1 (33,3)	-	1 (50)	0 (0)	2 (40)	0 (0)
Grad 3	-	-	1 (33,3)	-	1 (50)	0 (0)	2 (40)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	2 (66,7)	-	1 (50)	1 (100)	3 (60)	1 (100)
≥ 3	-	-	1 (33,3)	-	1 (50)	0 (0)	2 (40)	0 (0)
TOTAL	-	-	3 (100)	-	2 (100)	1 (100)	5 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-1866 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003. In der Dosissteigerungsphase wurden 3 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe festgestellt, eines davon mit dem Schweregrad 3. Im Placebo-Arm kam in dieser Phase kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bei den weiblichen Patienten vor. 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigten sich bei den weiblichen Patienten während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe, eines in der Placebo-Gruppe.

Tabelle 4-1867: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Grad 2	-	-	1 (100)	-	2 (66,7)	-	3 (75)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	1 (33,3)	-	1 (25)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	1 (100)	-	2 (66,7)	-	3 (75)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	1 (33,3)	-	1 (25)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	3 (100)	-	4 (100)	-
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-1867 ist die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003 dargestellt. In der Dosissteigerungsphase wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe beobachtet. Während der Erhaltungsphase wurden 3 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei den männlichen Patienten im AR101-Arm festgestellt, wobei eines davon den Schweregrad ≥ 3 zeigte. In der Placebo-Gruppe konnte kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bei den männlichen Patienten festgestellt werden.

Tabelle 4-1868: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (33,3)	-	1 (50)	1 (100)	2 (40)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	2 (66,7)	-	1 (50)	0 (0)	3 (60)	0 (0)
TOTAL	-	-	3 (100)	-	2 (100)	1 (100)	5 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-1868 ist die Anzahl der behandlungsbedingten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 aufgezeigt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 3 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe beobachtet, 2 waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe lag keines vor. Während der Erhaltungsphase zeigten sich im AR101-Arm 2 schwerwiegende

unerwünschte Ereignisse, eines davon war behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm konnte ein nicht behandlungsbedingtes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis nachgewiesen werden.

Tabelle 4-1869: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	3 (100)	-	3 (75)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	-	0 (0)	-	1 (25)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	3 (100)	-	4 (100)	-
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-1869 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003. In der Dosissteigerungsphase lag ein behandlungsbedingtes schwerwiegendes, unerwünschtes Ereignis im AR101-Arm vor. Während der Erhaltungsphase wurden 3 nicht behandlungsbedingte, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe beobachtet. In der Placebo-Gruppe konnte keines festgestellt werden.

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-1870: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Nordamerika	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	459 (96)	65 (87,8)	9040 (93,1)	836 (91,4)	2986 (92,6)	349 (80,2)	12485 (93,1)	1250 (87,8)
Grad 2	19 (4)	9 (12,2)	663 (6,8)	77 (8,4)	226 (7)	86 (19,8)	908 (6,8)	172 (12,1)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	9 (0,1)	1 (0,1)	13 (0,4)	0 (0)	22 (0,2)	1 (0,1)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	478 (100)	74 (100)	9703 (99,9)	913 (99,9)	3212 (99,6)	435 (100)	13393 (99,8)	1422 (99,9)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	9 (0,1)	1 (0,1)	13 (0,4)	0 (0)	22 (0,2)	1 (0,1)
TOTAL	478 (100)	74 (100)	9712 (100)	914 (100)	3225 (100)	435 (100)	13415 (100)	1423 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-1870 wird die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 dargestellt. In der initialen Aufdosierung zeigten sich in der AR101-Gruppe insgesamt 478 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten aus Nordamerika, wobei alle Ereignisse einen Schweregrad von ≤ 2aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es 74 unerwünschte Ereignisse, alle ebenfalls mit dem Schweregrad ≤ 2. Während der Dosissteigerungsphase wurden 9712 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten aus Nordamerika in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon 0,1 % mit dem Schweregrad 3. In der Placebo-Gruppe waren es in dieser Phase 914 unerwünschte Ereignisse, einer mit einem Schweregrad von 3. 3225 unerwünschte Ereignisse zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten aus Nordamerika in der AR101-Gruppe, 13 Ereignisse dabei mit dem Schweregrad 3. 435 unerwünschte Ereignisse wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen.

Tabelle 4-1871: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Europa aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Europa	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	73 (88)	6 (100)	2022 (91,7)	312 (89,1)	760 (93,1)	188 (87,4)	2855 (92)	506 (88,6)
Grad 2	10 (12)	0 (0)	181 (8,2)	38 (10,9)	53 (6,5)	27 (12,6)	244 (7,9)	65 (11,4)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)	3 (0,4)	0 (0)	5 (0,2)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	83 (100)	6 (100)	2203 (99,9)	350 (100)	813 (99,6)	215 (100)	3099 (99,8)	571 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)	3 (0,4)	0 (0)	5 (0,2)	0 (0)
TOTAL	83 (100)	6 (100)	2205 (100)	350 (100)	816 (100)	215 (100)	3104 (100)	571 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-1871 stellt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 dar. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm 83 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten aus Europa festgestellt werden mit einem Schweregrad von ≤ 2. In der Placebo-Gruppe waren es 6 unerwünschte Ereignisse. In der Dosissteigerungsphase wurden 2205 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten aus Europa im AR101-Arm festgestellt, wovon 2 Ereignisse den Schweregrad 3 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe waren es 350 unerwünschte Ereignisse in dieser Phase. In der Erhaltungsphase wurden 816 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten aus Europa im AR101-Arm festgestellt, 3 mit einem Schweregrad 3. 215 unerwünschte Ereignisse wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet, keines davon mit einem Schweregrad 3.

Tabelle 4-1872: Anzahl der Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im gesamten Verlauf der der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten aus Nordamerika, gesamte Studie		302	100			
	Ja	299 (99,01)	97 (97)	0,0201 (-0,0074-0,0475)	3,0825 (0,6121-15,5233)	1,0207 (0,9843-1,0584)
	Nein	3 (0,99)	3 (3)			
	p*	0,166		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1872 wird der Anteil der Probanden aus Nordamerika gezeigt, welcher welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC003 aufwies. 99,01 % der Patienten aus Nordamerika aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 97 %. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-1873: Anzahl der Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im gesamten Verlauf der der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten aus Europa, gesamte Studie		70	24			
	Ja	68 (97,14)	21 (87,5)	0,0964 (-0,0076-0,2005)	4,8571 (0,76-31,0421)	1,1102 (0,9494-1,2982)
	Nein	2 (2,86)	3 (12,5)			
	p*	0,1034		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1873 stellt den Anteil der Probanden aus Europa dar, welcher welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC003 aufwies. Aus dem AR101-Arm zeigten

97,14 % der Patienten aus Europa mind. ein unerwünschtes Ereignis, In der Placebo-Gruppe waren es 87,5 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-1874: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,76	1,117-12,652	0,0324
Region Europa vs. Nordamerika	0,267	0,079-0,905	0,034
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1874 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse dargestellt. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,034).

Tabelle 4-1875: Anzahl der Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten aus Nordamerika, initiale Aufdosierung		302	100			
	Ja	158 (52,32)	34 (34)	0,1832 (0,0702-0,2961)	2,1299 (1,3294-3,4125)	1,5388 (1,1473-2,0637)
	Nein	144 (47,68)	66 (66)			
	p*	0,6729		0,001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-1875 stellt den Anteil der Probanden aus Nordamerika dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. 52,32 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe zeigten welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auf. In der Placebo-Gruppe waren es 34 % der Patienten aus Nordamerika. Zwischen den Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko im Vergleich bei den Patienten in der AR101-Gruppe, welche mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung zeigten, statistisch signifikant um das 1,54-fache erhöht (95 %- KI = [1,1473; 2,0637]).

Tabelle 4-1876: Anzahl der Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten aus Europa, initiale Aufdosierung		70	24			
	Ja	31 (44,29)	2 (8,33)	0,3595 (0,1382-0,5808)	8,7436 (1,9077-40,0745)	5,3143 (1,374-20,5542)
	Nein	39 (55,71)	22 (91,67)			
	p*	0,0015		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1876 wird der Anteil der Probanden aus Europa gezeigt, bei welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 beobachtet werden konnte. Aus der AR101-Gruppe zeigten 44,29 % der Patienten aus Europa zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung. In der Placebo-Gruppe konnte bei 8,33 % Patienten aus Europa in dieser Phase ein unerwünschtes Ereignis beobachtet werden. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko bei den Patienten aus Europa in der AR101-Gruppe, welche unerwünschte Ereignisse in der Aufdosierung zeigten, statistisch signifikant um das 5,31-fache erhöht (95 %- KI = [1,374; 20,5542]).

Tabelle 4-1877: Unerwünschte Ereignisse während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,54	1,636-3,944	<0,0001
Region Europa vs. Nordamerika	0,584	0,364-0,939	0,0264

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1877 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse während der Aufdosierung. Es konnte hierbei ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,0264).

Tabelle 4-1878: Anzahl der Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten aus Nordamerika, Dosissteigerung		302	100			
	Ja	288 (95,36)	88 (88)	0,0736 (0,018-0,1293)	2,8052 (1,2515-6,2879)	1,0837 (1,0038-1,1699)
	Nein	14 (4,64)	12 (12)			
	p*	0,0095		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1878 wird der Anteil der Probanden aus Nordamerika dargestellt, welcher zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. Während der Dosissteigerungsphase zeigte sich bei 95,36 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 88 %. Zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde das relative Risiko im Vergleich bei den Patienten aus Nordamerika in der AR101-Gruppe, welche unerwünschte Ereignisse in der Aufdosierung zeigten, statistisch signifikant um das 1,08-fache erhöht (95 %- KI = [1,0038; 1,1699]).

Tabelle 4-1879: Anzahl der Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten aus Europa, Dosissteigerung		70	24			
	Ja	65 (92,86)	20 (83,33)	0,0952 (-0,0412-0,2317)	2,6 (0,6366-10,6183)	1,1143 (0,9211-1,3479)
	Nein	5 (7,14)	4 (16,67)			
	p*	0,2264		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1879 zeigt den Anteil der Probanden aus Europa auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufwies.

92,86 % der Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerung, in der Placebo-Gruppe war dieser Wert bei 83,33 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-1880: Unerwünschte Ereignisse während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,753	1,367-5,545	0,0046
Region Europa vs. Nordamerika	0,653	0,293-1,456	0,2974

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1880 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,2974).

Tabelle 4-1881: Anzahl der Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten aus Nordamerika, Erhaltungsphase		302	100			
	Ja	225 (74,5)	75 (75)	-0,005 (-0,1034-0,0934)	0,974 (0,5783-1,6406)	0,9934 (0,8714-1,1324)
	Nein	77 (25,5)	25 (25)			
	p*	0,9212		0,0006		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1881 stellt den Anteil der Probanden aus Nordamerika dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. 74,5 % der Patienten aus Nordamerika aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase auf. In der Placebo-Gruppe waren es 75 % der Patienten aus Nordamerika. Dieser Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-1882: Anzahl der Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten aus Europa, Erhaltungsphase		70	24			
	Ja	45 (64,29)	19 (79,17)	-0,1488 (-0,3649-0,0673)	0,4737 (0,1577-1,4227)	0,812 (0,6202-1,0632)
	Nein	25 (35,71)	5 (20,83)			
	p*	0,1772		0,4953		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1882 wird der Anteil der Probanden aus Europa gezeigt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. 64,29 % der Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe zeigten in der Erhaltungsphase mind. ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe war dieser Wert bei 79,17 %. Es lag hier kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1883: Unerwünschte Ereignisse während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,843	0,526-1,349	0,4764
Region Europa vs. Nordamerika	0,724	0,444-1,181	0,1957

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1883 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa während der Erhaltungsphase bezüglich der unerwünschten Ereignisse dar. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,1957).

Tabelle 4-1884: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Nordamerika	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	34 (7,1)	17 (23)	2129 (21,9)	533 (58,4)	1119 (34,7)	369 (84,8)	3282 (24,5)	919 (64,7)
Behandlungs-bedingt	444 (92,9)	57 (77)	7583 (78,1)	533 (58,4)	2106 (65,3)	66 (15,2)	10133 (75,5)	502 (35,3)
TOTAL	478 (100)	74 (100)	9712 (100)	912 (100)	3225 (100)	435 (100)	13415 (100)	1421 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-1884 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 dargestellt. In der initialen Aufdosierung wurden 478 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm beobachtet, wobei 92,9 % behandlungsbedingte Ereignisse waren. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 74 unerwünschte Ereignisse, wovon sich 77 % als behandlungsbedingt herausstellten. Während der Dosissteigerung zeigten sich 9712 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe, 78,1 % waren hierbei behandlungsbedingt. 912 unerwünschte Ereignisse traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, wovon 58,4 % behandlungsbedingt warten. In der Erhaltungsphase wurden 3225 unerwünschte Ereignisse beobachtet, 65,3 % davon behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 435 unerwünschte Ereignisse beobachtet, hiervon waren 15,2 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-1885: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Europa	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	8 (9,6)	0 (0)	504 (22,9)	260 (74,3)	236 (28,9)	196 (91,2)	748 (24,1)	456 (79,9)
Behandlungs-bedingt	75 (90,4)	6 (100)	1701 (77,1)	260 (74,3)	580 (71,1)	19 (8,8)	2356 (75,9)	115 (20,1)
TOTAL	83 (100)	6 (100)	2205 (100)	350 (100)	816 (100)	215 (100)	3104 (100)	571 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-1885 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 auf. Während der initialen Aufdosierung wurden 83 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm festgestellt, 90,4 % davon waren

behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 6 behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse in dieser Phase beobachtet. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 2205 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe, hiervon waren 77,1 % behandlungsbedingt. 350 unerwünschte Ereignisse traten in dieser Phase im Placebo-Arm auf, 74,3 % waren hiervon behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 816 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 71,1 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 215 unerwünschte Ereignisse beobachtet, hiervon waren 8,8 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-1886: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Nordamerika aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Nordamerika	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Grad 2	-	-	2 (66,7)	-	3 (75)	-	5 (71,4)	-
Grad 3	-	-	1 (33,3)	-	1 (25)	-	2 (28,6)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	2 (66,7)	-	3 (75)	-	5 (71,4)	-
≥ 3	-	-	1 (33,3)	-	1 (25)	-	2 (28,6)	-
TOTAL	-	-	3 (100)	-	4 (100)	-	7 (100)	-
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-1886 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag hierbei kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis vor. In der AR101-Gruppe lagen in der Dosissteigerungsphase 3 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei den Patienten aus Nordamerika vor, wobei eines den Schweregrad 3 zeigte und 4 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse während der Erhaltungsphase, wovon ebenfalls eines den Schweregrad 3 besaß.

Tabelle 4-1887: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Europa aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Europa	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	1 (100)	-	0 (0)	1 (100)	1 (50)	1 (100)
Grad 2	-	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 3	-	-	0 (0)	-	1 (100)	0 (0)	1 (50)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	1 (100)	-	0 (0)	1 (100)	1 (50)	1 (100)
≥ 3	-	-	0 (0)	-	1 (100)	0 (0)	1 (50)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	-	1 (100)	1 (100)	2 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-1887 ist die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 aufgezeigt. In der Dosissteigerungsphase tauchte hierbei ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Während der Erhaltungsphase wurde im AR101-Arm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bei den Patienten aus Europa festgestellt, wobei dieses den Schweregrad 3 zeigte. Ebenfalls ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis trat in dieser Phase im Placebo-Arm auf.

Tabelle 4-1888: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Nordamerika	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (33,3)	-	4 (100)	-	5 (71,4)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	2 (66,7)	-	0 (0)	-	2 (28,6)	-
TOTAL	-	-	3 (100)	-	4 (100)	-	7 (100)	-
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-1888 ist die Anzahl der behandlungsbedingten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 aufgezeigt. 3 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden während der Dosissteigerungsphase im AR101-Arm beobachtet, 2 davon behandlungsbedingt. 4 nicht-

behandlungsbedingte, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden in der Erhaltungsphase in dieser Gruppe beobachtet. Die Placebo-Gruppe wies keine derartigen Ereignisse bei den Patienten aus Nordamerika auf.

Tabelle 4-1889: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Europa	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	-	1 (100)	0 (0)	2 (100)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	-	1 (100)	1 (100)	2 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-1889 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003. In der Dosissteigerungsphase war ein behandlungsbedingtes schwerwiegendes, unerwünschtes Ereignis im AR101-Arm zu beobachten. Während der Erhaltungsphase wurde ein behandlungsbedingtes, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis in der AR101-Gruppe nachgewiesen. In der Placebo-Gruppe konnte ein nicht behandlungsbedingtes, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis festgestellt werden.

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1890: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Nachbeobachtung aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Nachbeobachtung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	322 (97,6)	58 (86,6)	7483 (92,5)	1027 (90,6)	3342 (93,3)	493 (82,7)	11147 (92,8)	1578 (87,9)
Grad 2	8 (2,4)	9 (13,4)	604 (7,5)	105 (9,3)	231 (6,4)	103 (17,3)	843 (7)	217 (12,1)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	6 (0,1)	1 (0,1)	10 (0,3)	0 (0)	16 (0,1)	1 (0,1)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	330 (100)	67 (100)	8087 (99,9)	1132 (99,9)	3573 (99,7)	596 (100)	11990 (99,9)	1795 (99,9)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	6 (0,1)	1 (0,1)	10 (0,3)	0 (0)	16 (0,1)	1 (0,1)
TOTAL	330 (100)	67 (100)	8093 (100)	1133 (100)	3583 (100)	596 (100)	12006 (100)	1796 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-1890 wird die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 gezeigt. In der initialen Aufdosierung zeigten sich in der AR101-Gruppe insgesamt 330 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten mit Nachbeobachtung, wobei all diese Ereignisse einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe waren es 67 unerwünschte Ereignisse mit dem Schweregrad ≤ 2. Während der Dosissteigerungsphase wurden 8093 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon zeigten 6 Ereignisse den Schweregrad 3. In der Placebo-Gruppe waren es in dieser Phase 1133 unerwünschte Ereignisse, einer mit einem Schweregrad 3. 3583 unerwünschte Ereignisse zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der AR101-Gruppe, 10 Ereignisse mit dem Schweregrad 3. 596 unerwünschte Ereignisse wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen.

Tabelle 4-1891: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Nachbeobachtung aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Nachbeobachtung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	210 (90,9)	13 (100)	3579 (93,6)	121 (92,4)	404 (88,2)	44 (81,5)	4193 (92,9)	178 (89,9)
Grad 2	21 (9,1)	0 (0)	240 (6,3)	10 (7,6)	48 (10,5)	10 (18,5)	309 (6,8)	20 (10,1)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	5 (0,1)	0 (0)	6 (1,3)	0 (0)	11 (0,2)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	231 (100)	13 (100)	3819 (99,9)	131 (100)	452 (98,7)	54 (100)	4502 (99,8)	198 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	5 (0,1)	0 (0)	6 (1,3)	0 (0)	11 (0,2)	0 (0)
TOTAL	231 (100)	13 (100)	3824 (100)	131 (100)	458 (100)	54 (100)	4513 (100)	198 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-1891 stellt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dar. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm 231 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Nachbeobachtung festgestellt werden, alle mit einem Schweregrad von ≤ 2. In der Placebo-Gruppe waren es 13 unerwünschte Ereignisse, ebenfalls mit einem Schweregrad von ≤ 2. In der Dosissteigerungsphase wurden 3824 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Nachbeobachtung im AR101-Arm beobachtet, wovon 5 Ereignisse den Schweregrad ≥ 3 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe waren es 131 unerwünschte Ereignisse in dieser Phase, diese wiesen alle einen Schweregrad von ≤ 2 nach. In der Erhaltungsphase wurden 458 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Nachbeobachtung im AR101-Arm festgestellt, 6 mit einem Schweregrad von ≥ 3. 54 unerwünschte Ereignisse wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet mit einem Schweregrad von ≤ 2.

Tabelle 4-1892: Anzahl der Probanden mit Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im gesamten Verlauf der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten mit		259	105			
	Ja	257 (99,23)	103 (98,1)	0,0113 (-0,0123-	2,4951 (0,3468-	1,0115 (0,9829-

Nachbeobachtung, gesamte Studie	Nein	2 (0,77)	2 (1,9)	0,035)	17,9501)	1,041)
	p*	0,3277		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-1892 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 gezeigt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis aufwies. Den Patienten mit fehlenden Werten wurde der jeweilige Wert aus der Screening-*DBPCFC* zugewiesen (LOCF). 99,23 % der Patienten mit Nachbeobachtung aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 98,1 % %. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-1893: Anzahl der Probanden ohne Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im gesamten Verlauf der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Nachbeobachtung, gesamte Studie		113	19			
	Ja	110 (97,35)	15 (78,95)	0,184 (0,0751-0,2929)	9,7778 (1,9916-48,0046)	1,233 (0,9756-1,5584)
	Nein	3 (2,65)	4 (21,05)			
	p*	0,0084		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1893 stellt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis aufwies. Aus dem AR101-Arm zeigten 97,35 % der Patienten ohne Nachbeobachtung mind. ein unerwünschtes Ereignis, In der Placebo-Gruppe waren es 78,95 %. Es zeigte sich hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-1894: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	5,843	1,638-20,836	0,0065
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,135	0,036-0,497	0,0026

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1894 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0026).

Tabelle 4-1895: Anzahl der Probanden mit Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten mit Nachbeobachtung, initiale Aufdosierung		259	105			
	Ja	117 (45,17)	29 (27,62)	0,1755 (0,0644-0,2867)	2,1593 (1,3191-3,5347)	1,6356 (1,1671-2,2921)
	Nein	142 (54,83)	76 (72,38)			
	p*	0,002		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1895 stellt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierungsphase aufzeigte. 45,17 % der Patienten mit Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe zeigten unerwünschte Ereignisse während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auf. In der Placebo-Gruppe wiesen 27,62 % der Patienten mit Nachbeobachtung mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung auf. Dieser Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant. Im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen wurde das relative Risiko bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung zeigten, statistisch signifikant um das 1,64-fache erhöht (95 %- KI = [1,1671; 2,2921]).

Tabelle 4-1896: Anzahl der Probanden ohne Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Nachbeobachtung, initiale Aufdosierung		113	19			
	Ja	72 (63,72)	7 (36,84)	0,2687 (0,0305-0,507)	3,0105 (1,0987-8,2485)	1,7295 (0,9445-3,1669)
	Nein	41 (36,28)	12 (63,16)			
	p*	0,027		0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1896 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 gezeigt, bei welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung beobachtet werden konnten. Aus der AR101-Gruppe zeigten 63,72 % der Patienten ohne Nachbeobachtung mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung. In der Placebo-Gruppe konnte bei 36,84 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in dieser Phase ein unerwünschtes Ereignis beobachtet werden. Ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt konnte hierbei nicht festgestellt werden.

Tabelle 4-1897: Unerwünschte Ereignisse während der Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,306	1,479-3,595	0,0002
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	2,017	1,334-3,049	0,0009

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1897 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Probanden aus der Studie ARC003 mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse während der initialen Aufdosierung. Es konnte hierbei ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden ($p = 0,0009$).

Tabelle 4-1898: Anzahl der Probanden mit Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten mit Nachbeobachtung, Dosissteigerung		259	105			
	Ja	252 (97,3)	94 (89,52)	0,0777 (0,0286-0,1269)	4,2128 (1,5862-11,1887)	1,0868 (1,0149-1,1639)
	Nein	7 (2,7)	11 (10,48)			
	p*	0,0019		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1898 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerungsphase aufzeigte. Während der Dosissteigerungsphase zeigten sich bei 97,3 % der Patienten mit Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC003 auf. In der Placebo-Gruppe war dieser Wert bei 89,52 %. Zwischen den Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko im Vergleich bei den Patienten aus der AR101-Gruppe, welche mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung zeigten, statistisch signifikant um das 1,09-fache erhöht (95 %- KI = [1,0149; 1,1639]).

Tabelle 4-1899: Anzahl der Probanden ohne Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Nachbeobachtung, Dosissteigerung		113	19			
	Ja	101 (89,38)	14 (73,68)	0,157 (-0,0058-0,3197)	3,006 (0,9204-9,8175)	1,213 (0,9203-1,5988)
	Nein	12 (10,62)	5 (26,32)			
	p*	0,0715		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1899 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerungsphase aufwies. 89,38 % der Patienten ohne Nachbeobachtung aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerung, in der Placebo-Gruppe waren es 73,68 % der Patienten ohne Nachbeobachtung. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-1900: Unerwünschte Ereignisse während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,672	1,748-7,717	0,0006
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,267	0,128-0,558	0,0005
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1900 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse dargestellt. Hierbei konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0005).

Tabelle 4-1901: Anzahl der Probanden mit Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten mit Nachbeobachtung, Erhaltungsphase		259	105			
	Ja	224 (86,49)	86 (81,9)	0,0458 (-0,0348-0,1264)	1,414 (0,7672-2,6058)	1,0559 (0,9536-1,1693)
	Nein	35 (13,51)	19 (18,1)			
	p*	0,2652		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-1901 stellt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Erhaltungsphase aufwies. 86,49 % der Patienten mit Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase auf. In der Placebo-Gruppe waren es 81,9 % der Patienten mit Nachbeobachtung. Dieser Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-1902: Anzahl der Probanden ohne Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Nachbeobachtung, Erhaltungsphase		113	19			
	Ja	46 (40,71)	8 (42,11)	-0,014 (-0,2529-0,225)	0,944 (0,3525-2,528)	0,9668 (0,5455-1,7135)
	Nein	67 (59,29)	11 (57,89)			
	p*	0,9087		0,1348		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1902 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 gezeigt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Erhaltungsphase aufwies. 40,71 % der Patienten ohne Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe zeigten in der Erhaltungsphase mind. ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe war der Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung mit mind. ein unerwünschtes Ereignis bei 42,11 %. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1903: Unerwünschte Ereignisse während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,265	0,746-2,143	0,3828
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,116	0,073-0,184	<0,0001

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1903 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 während der Erhaltungsphase bezüglich der unerwünschten Ereignisse dar. Es konnte hierbei ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden ($p < 0,0001$).

Tabelle 4-1904: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	28 (8,5)	14 (20,9)	2130 (26,3)	734 (64,9)	1210 (33,8)	538 (90,3)	3368 (28,1)	1286 (71,7)
Behandlungs-bedingt	302 (91,5)	53 (79,1)	5963 (73,7)	734 (64,9)	2373 (66,2)	58 (9,7)	8638 (71,9)	508 (28,3)
TOTAL	330 (100)	67 (100)	8093 (100)	1131 (100)	3583 (100)	596 (100)	12006 (100)	1794 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-1904 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dargestellt. In der initialen Aufdosierung wurden 330 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm beobachtet, wobei 91,5 % behandlungsbedingte Ereignisse waren. Im Placebo-Arm waren es insgesamt 67 unerwünschte Ereignisse, wovon sich 79,1 % als behandlungsbedingt herausstellten. Während der Dosissteigerung zeigten sich 8093 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe, hiervon waren 73,7 % behandlungsbedingt. 1131 unerwünschte Ereignisse traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, wovon 64,9 % behandlungsbedingt waren. In der Erhaltungsphase wurden 3583 unerwünschte Ereignisse beobachtet, 66,2 % davon behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 596 unerwünschte Ereignisse in dieser Phase festgestellt, hiervon waren 9,7 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-1905: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	14 (6,1)	3 (23,1)	503 (13,2)	59 (45)	145 (31,7)	27 (50)	662 (14,7)	89 (44,9)
Behandlungs-bedingt	217 (93,9)	10 (76,9)	3321 (86,8)	59 (45)	313 (68,3)	27 (50)	3851 (85,3)	109 (55,1)
TOTAL	231 (100)	13 (100)	3824 (100)	131 (100)	458 (100)	54 (100)	4513 (100)	198 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-1905 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung auf. Während der initialen

Aufdosierung wurden 231 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm festgestellt, 93,9 % davon waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe konnten 13 behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse in dieser Phase festgestellt werden. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 3824 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm, hiervon waren 86,8 % behandlungsbedingt. 131 erwünschte Ereignisse traten in dieser Phase im Placebo-Arm auf, wovon 45 % behandlungsbedingt waren. In der Erhaltungsphase wurden 458 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 68,3 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 54 unerwünschte Ereignisse festgestellt, hiervon waren 50 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-1906: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	1 (50)	-	0 (0)	1 (100)	1 (33,3)	1 (100)
Grad 2	-	-	0 (0)	-	1 (100)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
Grad 3	-	-	1 (50)	-	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	1 (50)	-	1 (100)	1 (100)	2 (66,7)	1 (100)
≥ 3	-	-	1 (50)	-	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
TOTAL	-	-	2 (100)	-	1 (100)	1 (100)	3 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-1906 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dargestellt. Im AR101-Arm lagen in der Dosissteigerungsphase 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei einem Patienten mit Nachbeobachtung vor, wovon eines den Schweregrad 3 zeigte. In der Placebo-Gruppe lag kein solches Ereignis bei den Patienten vor. In der Erhaltungsphase lag im AR101-Arm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis mit dem Schweregrad 2 vor, im Placebo-Arm wurde ebenfalls ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis beobachtet, welches den Schweregrad 1 aufwies.

Tabelle 4-1907: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Grad 2	-	-	2 (100)	-	2 (50)	-	4 (66,7)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	2 (50)	-	2 (33,3)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	2 (100)	-	2 (50)	-	4 (66,7)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	2 (50)	-	2 (33,3)	-
TOTAL	-	-	2 (100)	-	4 (100)	-	6 (100)	-
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-1907 stellt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dar. Während der Dosissteigerung wurden in der AR101-Gruppe 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Nachbeobachtung festgestellt, beide mit dem Schweregrad 2. In der Erhaltungsphase wurden 4 derartige Ereignisse im AR101-Arm beobachtet, 2 mit dem Schweregrad 3.

Tabelle 4-1908: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (50)	-	1 (100)	1 (100)	2 (66,7)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	1 (50)	-	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
TOTAL	-	-	2 (100)	-	1 (100)	1 (100)	3 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-1908 ist die Anzahl der behandlungsbedingten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in

der Studie ARC004 aufgezeigt. 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurde während der Dosissteigerungsphase in der AR101-Gruppe beobachtet, eines davon behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurde jeweils ein nicht behandlungsbedingtes, schwerwiegendes, unerwünschtes Ereignis im AR101-Arm und Placebo-Arm festgestellt.

Tabelle 4-1909: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	3 (75)	-	3 (50)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	2 (100)	-	1 (25)	-	3 (50)	-
TOTAL	-	-	2 (100)	-	4 (100)	-	6 (100)	-
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-1909 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten, schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004. Während der Dosissteigerung wurden 2 behandlungsbedingte, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm nachgewiesen. In der Erhaltungsphase zeigten sich 4 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe, davon eines behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe konnte kein Ereignis festgestellt werden.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1910: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	306 (92,2)	40 (95,2)	5805 (91,5)	583 (89,4)	2034 (91,2)	238 (75,1)	8145 (91,4)	861 (85,2)
Grad 2	26 (7,8)	2 (4,8)	535 (8,4)	68 (10,4)	189 (8,5)	79 (24,9)	750 (8,4)	149 (14,7)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	7 (0,1)	1 (0,2)	7 (0,3)	0 (0)	14 (0,2)	1 (0,1)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	332 (100)	42 (100)	6340 (99,9)	651 (99,8)	2223 (99,7)	317 (100)	8895 (99,8)	1010 (99,9)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	7 (0,1)	1 (0,2)	7 (0,3)	0 (0)	14 (0,2)	1 (0,1)
TOTAL	332 (100)	42 (100)	6347 (100)	652 (100)	2230 (100)	317 (100)	8909 (100)	1011 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-1910 wird die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003 gezeigt. In der initialen Aufdosierung zeigten sich in der AR101-Gruppe 332 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten mit Asthma, alle Ereignisse wiesen einen Schweregrad von ≤ 2 auf. In der Placebo-Gruppe waren es 42 unerwünschte Ereignisse mit dem Schweregrad ≤ 2. Während der Dosissteigerungsphase wurden 6347 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten mit Asthma im AR101-Arm beobachtet, 7 Ereignisse wiesen hierbei den Schweregrad 3 auf. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 652 unerwünschte Ereignisse, einer mit dem Schweregrad 3. 2230 unerwünschte Ereignisse zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe, 7 davon mit dem Schweregrad 3. 317 unerwünschte Ereignisse wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase festgestellt, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2 zeigten.

Tabelle 4-1911: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	226 (98,7)	31 (81,6)	5257 (94,4)	565 (92,3)	1712 (94,5)	299 (89,8)	7195 (94,5)	895 (91)
Grad 2	3 (1,3)	7 (18,4)	309 (5,5)	47 (7,7)	90 (5)	34 (10,2)	402 (5,3)	88 (9)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	4 (0,1)	0 (0)	9 (0,5)	0 (0)	13 (0,2)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	229 (100)	38 (100)	5566 (99,9)	612 (100)	1802 (99,5)	333 (100)	7597 (99,8)	983 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	4 (0,1)	0 (0)	9 (0,5)	0 (0)	13 (0,2)	0 (0)
TOTAL	229 (100)	38 (100)	5570 (100)	612 (100)	1811 (100)	333 (100)	7610 (100)	983 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-1911 stellt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003 dar. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm 229 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma festgestellt werden, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten. In der Placebo-Gruppe waren es 38 unerwünschte Ereignisse, ebenfalls mit einem Schweregrad von ≤ 2. In der Dosissteigerungsphase wurden 5570 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 4 Ereignisse den Schweregrad ≥ 3 zeigten. In der Placebo-Gruppe waren es 612 unerwünschte Ereignisse in dieser Phase, diese wiesen alle einen Schweregrad von ≤ 2 auf. In der Erhaltungsphase wurden 1811 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe festgestellt, 9 davon mit einem Schweregrad von 3. 333 unerwünschte Ereignisse wurden in der Placebo-Gruppe mit einem Schweregrad von ≤ 2 in dieser Phase beobachtet.

Tabelle 4-1912: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im gesamten Verlauf der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten mit Asthma, gesamte Studie		198	65			
	Ja	196 (98,99)	63 (96,92)	0,0207 (-0,0136-0,055)	3,1111 (0,4294-22,5423)	1,0213 (0,9759-1,0689)
	Nein	2 (1,01)	2 (3,08)			
	p*	0,2561		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1912 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 mit Asthma gezeigt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis aufwies. 98,99 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 96,92 %. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-1913: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im gesamten Verlauf der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma, gesamte Studie		174	59			
	Ja	171 (98,28)	55 (93,22)	0,0506 (0,0002-0,101)	4,1455 (0,8999-19,096)	1,0542 (0,9814-1,1325)
	Nein	3 (1,72)	4 (6,78)			
	p*	0,0705		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1913 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 ohne Asthma, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis aufwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 98,28 % der Patienten ohne Asthma mind. ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe waren es 93,22 %. Es zeigte sich hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-1914: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,727	1,115-12,458	0,0326
Asthma Nein vs. Ja	0,5	0,144-1,741	0,276
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1914 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Asthma in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,276).

Tabelle 4-1915: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten mit Asthma, initiale Aufdosierung		198	65			
	Ja	111 (56,06)	19 (29,23)	0,2683 (0,1282- 0,4084)	3,0889 (1,689- 5,6493)	1,9179 (1,2883- 2,855)
	Nein	87 (43,94)	46 (70,77)			
	p*	0,0002		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-1915 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 mit Asthma, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierungsphase darstellte. 56,06 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe zeigten sich bei 29,23 % der Patienten mit Asthma mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde das relative Risiko bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe, welche mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung zeigten, statistisch signifikant um das 1,92-fache erhöht (95 %- KI = [1,2883; 2,855]).

Tabelle 4-1916: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma, initiale Aufdosierung		174	59			
	Ja	78 (44,83)	17 (28,81)	0,1601 (0,015-0,3052)	2,0074 (1,0609-3,7983)	1,5558 (1,0084-2,4003)
	Nein	96 (55,17)	42 (71,19)			
	p*	0,0305		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1916 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 ohne Asthma gezeigt, bei welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung beobachtet werden konnte. Aus der AR101-Gruppe zeigten 44,83 % der Patienten ohne Asthma mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung. In der Placebo-Gruppe konnte bei 28,81 % der Patienten ohne Asthma in dieser Phase mind. ein unerwünschtes Ereignis beobachtet werden. Zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde das relative Risiko im Vergleich bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe, welche mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung zeigten, statistisch signifikant um das 1,56-fache erhöht (95 %- KI = [1,0084; 2,4003]).

Tabelle 4-1917: Unerwünschte Ereignisse während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,535	1,633-3,934	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0,699	0,486-1,005	0,0529

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1917 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Asthma in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse während der initialen Aufdosierung dar. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,0529).

Tabelle 4-1918: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten mit Asthma, Dosissteigerung		198	65			
	Ja	187 (94,44)	56 (86,15)	0,0829 (0,0086-0,1572)	2,7321 (1,0778-6,9257)	1,0962 (0,9888-1,2153)
	Nein	11 (5,56)	9 (13,85)			
	p*	0,0543		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1918 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 mit Asthma dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerungsphase zeigte. Während der Dosissteigerungsphase zeigte sich bei 94,44 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC003. Im Placebo-Arm war dieser Wert bei 86,15 %. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-1919: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma, Dosissteigerung		174	59			
	Ja	166 (95,4)	52 (88,14)	0,0727 (0,0002-0,1451)	2,7933 (0,9667-8,0715)	1,0824 (0,9803-1,1953)
	Nein	8 (4,6)	7 (11,86)			
	p*	0,0648		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1919 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 ohne Asthma auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerungsphase aufwies. 95,4 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe wiesen mind. ein unerwünschtes

Ereignis während der Dosissteigerung auf, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 88,14 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-1920: Unerwünschte Ereignisse während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,759	1,371-5,552	0,0045
Asthma Nein vs. Ja	1,209	0,6-2,434	0,5955
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1920 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Asthma während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,5955).

Tabelle 4-1921: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten mit Asthma, Erhaltungsphase		198	65			
	Ja	137 (69,19)	49 (75,38)	-0,0619 (-0,1894- 0,0656)	0,7334 (0,3867- 1,3907)	0,9179 (0,7766- 1,0848)
	Nein	61 (30,81)	16 (24,62)			
	p*	0,3411		0,0673		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-1921 stellt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 mit Asthma dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Erhaltungsphase aufzeigte. 69,19 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm wiesen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase auf. In der Placebo-Gruppe waren es in dieser Phase 75,38 % der Patienten mit Asthma. Dieser Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-1922: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma, Erhaltungsphase		174	59			
	Ja	133 (76,44)	45 (76,27)	0,0017 (-0,1237-0,127)	1,0092 (0,5039-2,0212)	1,0022 (0,8502-1,1814)
	Nein	41 (23,56)	14 (23,73)			
	p*	0,9793		0,0039		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-1922 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 ohne Asthma gezeigt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Erhaltungsphase aufwies. 76,44 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten in der Erhaltungsphase mind. ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe war dieser Anteil bei 76,27 %. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1923: Unerwünschte Ereignisse während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,846	0,528-1,355	0,487
Asthma Nein vs. Ja	1,339	0,895-2,003	0,1555
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1923 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Asthma während der Erhaltungsphase bezüglich der unerwünschten Ereignisse. Es konnte hierbei ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,1555).

Tabelle 4-1924: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	25 (7,5)	11 (26,2)	1398 (22)	456 (70,2)	780 (35)	285 (89,9)	2203 (24,7)	752 (74,5)
Behandlungs-bedingt	307 (92,5)	31 (73,8)	4949 (78)	456 (70,2)	1450 (65)	32 (10,1)	6706 (75,3)	257 (25,5)
TOTAL	332 (100)	42 (100)	6347 (100)	650 (100)	2230 (100)	317 (100)	8909 (100)	1009 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-1924 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma dargestellt. In der initialen Aufdosierung wurden 332 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm beobachtet, wobei sich 92,5 % als behandlungsbedingte Ereignisse herausstellten. Im Placebo-Arm waren es insgesamt 42 unerwünschte Ereignisse, wovon 73,8 % behandlungsbedingt waren. Während der Dosissteigerung zeigten sich 6347 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe, hiervon waren 78 % behandlungsbedingt. 650 unerwünschte Ereignisse traten in der Placebo-Gruppe in dieser Phase auf, wovon 70,2 % behandlungsbedingt waren. In der Erhaltungsphase wurden 2230 unerwünschte Ereignisse beobachtet, 65 % davon behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 317 unerwünschte Ereignisse in dieser Phase festgestellt, hiervon waren 10,1 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-1925: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	17 (7,4)	6 (15,8)	1235 (22,2)	337 (55,1)	575 (31,8)	280 (84,1)	1827 (24)	623 (63,4)
Behandlungs-bedingt	212 (92,6)	32 (84,2)	4335 (77,8)	337 (55,1)	1236 (68,2)	53 (15,9)	5783 (76)	360 (36,6)
TOTAL	229 (100)	38 (100)	5570 (100)	612 (100)	1811 (100)	333 (100)	7610 (100)	983 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-1925 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma. Während der initialen Aufdosierung wurden 229 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm festgestellt, 92,6 % hiervon waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe konnten 38 unerwünschte Ereignisse in dieser Phase festgestellt werden, 84,2 % davon behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase

zeigten sich 5570 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm, hiervon waren 77,8 % behandlungsbedingt. 612 erwünschte Ereignisse traten in dieser Phase im Placebo-Arm auf, wovon 55,1 % behandlungsbedingt waren. In der Erhaltungsphase wurden 1811 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 68,2 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 333 unerwünschte Ereignisse festgestellt, hiervon waren 15,9 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-1926: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Grad 2	-	-	1 (100)	-	1 (50)	-	2 (66,7)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	1 (50)	-	1 (33,3)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	1 (100)	-	1 (50)	-	2 (66,7)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	1 (50)	-	1 (33,3)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	2 (100)	-	3 (100)	-
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-1926 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma dargestellt. Im AR101-Arm lag in der Dosissteigerungsphase 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bei einem Patienten mit Asthma vor mit dem Schweregrad 2. In der Placebo-Gruppe lag kein solches Ereignis bei den Patienten vor. In der Erhaltungsphase lagen im AR101-Arm 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, eines mit dem Schweregrad 3 vor. Im Placebo-Arm wurde keines nachgewiesen.

Tabelle 4-1927: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	1 (33,3)	-	0 (0)	1 (100)	1 (16,7)	1 (100)
Grad 2	-	-	1 (33,3)	-	2 (66,7)	0 (0)	3 (50)	0 (0)
Grad 3	-	-	1 (33,3)	-	1 (33,3)	0 (0)	2 (33,3)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	2 (66,7)	-	2 (66,7)	1 (100)	4 (66,7)	1 (100)
≥ 3	-	-	1 (33,3)	-	1 (33,3)	0 (0)	2 (33,3)	0 (0)
TOTAL	-	-	3 (100)	-	3 (100)	1 (100)	6 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-1927 stellt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma dar. Während der Dosissteigerung wurden in der AR101-Gruppe 3 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma festgestellt, eines mit dem Schweregrad 3. In der Erhaltungsphase wurden 3 derartige Ereignisse im AR101-Arm beobachtet, ebenfalls eines mit dem Schweregrad 3. Im Placebo-Arm kam eines vor mit dem Schweregrad 1.

Tabelle 4-1928: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Asthma

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	2 (100)	-	2 (66,7)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	-	0 (0)	-	1 (33,3)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	2 (100)	-	3 (100)	-
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-1928 ist die Anzahl der behandlungsbedingten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma aufgezeigt. 1 behandlungsbedingtes, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde während der Dosissteigerungsphase in der AR101-Gruppe beobachtet. In der Erhaltungsphase wurden 2 nicht behandlungsbedingte, schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm festgestellt.

Tabelle 4-1929: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Asthma

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (33,3)	-	2 (66,7)	1 (100)	3 (50)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	2 (66,7)	-	1 (33,3)	0 (0)	3 (50)	-
TOTAL	-	-	3 (100)	-	3 (100)	1 (100)	6 (100)	-
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-1929 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten, schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma. Während der Dosissteigerung wurden 3 behandlungsbedingte, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm nachgewiesen, 2 davon behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase zeigten sich ebenfalls 3 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe, davon eines behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe konnte ein solches Ereignis, welches nicht behandlungsbedingt war, festgestellt werden.

Studienabbrüche

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-1930: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, die die Studie ARC003 abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, gesamte Studie		238	89			
	Ja	24 (10,08)	1 (1,12)	0,0896 (0,0249-0,1543)	9,8692 (1,3148-74,0791)	8,9748 (1,2323-65,3607)
	Nein	214 (89,92)	88 (98,88)			
	p*	0,0066		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-1912 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, welcher die Studie ARC003 abbrach. 10,08 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe brachen die Studie ARC003 ab. In der Placebo-Gruppe waren es 1,12 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren.

Tabelle 4-1931: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, die die Studie ARC003 abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, gesamte Studie		134	35			
	Ja	19 (14,18)	1 (2,86)	0,1132 (-0,007-0,2334)	5,6174 (0,7254-43,5027)	4,9627 (0,6878-35,8058)
	Nein	115 (85,82)	34 (97,14)			
	p*	0,0791		0,0004		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1931 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher die Studie ARC003 abbrach. Aus der AR101-Gruppe brachen 14,18 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren die Studie ab. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 2,86 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-1932: Studienabbrüche (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	7,73	1,843-32,419	0,0052
Alter 12-17 vs. 4-11	1,514	0,809-2,835	0,1946

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1932 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die Studienabbrüche dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,1946).

Tabelle 4-1933: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, die die Studie ARC003 in der initialen Aufdosierung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren; initiale Aufdosierung		238	89			
	Ja	1 (0,42)	0 (0)	0,0042 (-0,0092-0,0176)	-	1,13 (0,046-27,486)
	Nein	237 (99,58)	89 (100)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1933 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher die Studie ARC003 in der initialen Aufdosierung abbrach. Ein Patient zwischen 4 - 11 Jahren aus dem AR101-Arm brach die Studie ARC003 in dieser Phase ab. In der Placebo-Gruppe brach kein Patient die Studie in dieser Phase ab. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt gezeigt werden.

Tabelle 4-1934: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, die die Studie ARC003 in der initialen Aufdosierung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren; initiale Aufdosierung		134	35			
	Ja	3 (2,24)	1 (2,86)	-0,0062 (-0,0627-0,0504)	-	0,7786 (0,0785-7,7228)
	Nein	131 (97,76)	34 (97,14)			
	p*	1		0,0125		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1934 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren gezeigt, welcher die Studie ARC003 in der initialen Aufdosierung abbrach. Aus der AR101-Gruppe brachen 3 Patienten sowie ein Patient aus der Placebo-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren die Studie in dieser Phase ab. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-1935: Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,132	0,124-10,369	0,9126
Alter 12-17 vs. 4-11	7,842	0,866-71,009	0,067
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1935 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,067).

Tabelle 4-1936: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, die die Studie ARC003 in der Dosissteigerung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren; Dosissteigerung		238	89			
	Ja	22 (9,24)	1 (1,12)	0,0812 (0,0189- 0,1435)	8,963 (1,1898- 67,5174)	8,2269 (1,1255- 60,1337)
	Nein	216 (90,76)	88 (98,88)			
	p*	0,0106		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-1936 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher die Studie ARC003 in der Dosissteigerung abbrach. 9,24 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe brachen die Studie ARC003 in dieser Phase ab. In der Placebo-Gruppe war es ein Patient.

Tabelle 4-1937: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, die die Studie ARC003 in der Dosissteigerung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren; Dosissteigerung		134	35			
	Ja	13 (9,7)	0 (0)	0,097 (-0,0021-0,1962)	-	7,2 (0,438-118,246)
	Nein	121 (90,3)	35 (100)			
	p*	0,0725		0,0004		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1937 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren auf, welcher die Studie ARC003 in der Dosissteigerung abbrach. 9,7 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren brachen die Studie in dieser Phase ab. In der Placebo-Gruppe war es keiner der Patienten. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1938: Studienabbrüche während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	12,76	1,728-94,206	0,0125
Alter 12-17 vs. 4-11	1,015	0,497-2,072	0,9679

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1938 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die Studienabbrüche dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,9679).

Tabelle 4-1939: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, die die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren; Erhaltungsphase		238	89			
	Ja	1 (0,42)	0 (0)	0,0042 (-0,0092-0,0176)	-	1,13 (0,046-27,486)
	Nein	237 (99,58)	89 (100)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1939 stellt den Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dar, welcher die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrach. 1 Patient zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe sowie kein Patient aus der Placebo-Gruppe brach die Studie in dieser Phase ab. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-1940: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, die die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren; Erhaltungsphase		134	35			
	Ja	3 (2,24)	0 (0)	0,0224 (-0,0267-0,0715)	-	1,867 (0,099-35,33)
	Nein	131 (97,76)	35 (100)			
	p*	1		0,0036		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1940 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrach. 3 Patienten aus dem AR101-Arm sowie kein Patient aus dem Placebo-Arm zwischen 12 - 17 Jahren brachen die Studie in dieser Phase ab. Es zeigte sich hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-1941: Studienabbrüche während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001- >999,999	0,958
Alter 12-17 vs. 4-11	5,427	0,559-52,703	0,1447

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1941 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Erhaltungsphase bezüglich der Studienabbrüche dar. Es konnte hierbei ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,1447).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-1942: Anzahl der weiblichen Probanden, die die Studie ARC003 abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den weiblichen Patienten; gesamte Studie		164	48			
	Ja	17 (10,37)	1 (2,08)	0,0828 (-0,0068- 0,1725)	5,4354 (0,7044- 41,9417)	4,9756 (0,6795- 36,4347)
	Nein	147 (89,63)	47 (97,92)			
	p*	0,0812		0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1942 wird der Anteil der weiblichen Probanden gezeigt, welcher die Studie ARC003 abbrach. 10,37 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe sowie eine weibliche Patientin aus der Placebo-Gruppe brachen die Studie ab. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-1943: Anzahl der männlichen Probanden, die die Studie ARC003 abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den männlichen Patienten, gesamte Studie		208	76			
	Ja	26 (12,5)	1 (1,32)	0,1118 (0,0348-0,1889)	10,7143 (1,428-80,391)	9,5 (1,3117-68,8025)
	Nein	182 (87,5)	75 (98,68)			
	p*	0,0044		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1943 stellt den Anteil der männlichen Probanden dar, welcher die Studie ARC003 abbrach. Aus der AR101-Gruppebachen 12,5 % der männlichen Patienten die Studie in dieser Phase ab. In der Placebo-Gruppe war es ein Patient.

Tabelle 4-1944: Studienabbrüche (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	8,048	1,92-33,735	0,0043
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,837	0,445-1,575	0,5814

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1944 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die Studienabbrüche dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,5814).

Tabelle 4-1945: Anzahl der weiblichen Probanden, die die Studie ARC003 in der initialen Aufdosierung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den weiblichen Patienten, initiale Aufdosierung		164	48			
	Ja	1 (0,61)	0 (0)	0,0061 (-0,0159-0,0281)	-	0,891 (0,037-21,529)
	Nein	163 (99,39)	48 (100)			
	p*	1		0,0015		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1945 zeigt den Anteil der weiblichen Probanden auf, die Studie ARC003 in der initialen Aufdosierung abbrach. Eine weibliche Patientin aus der AR101-Gruppe sowie keine weibliche Patientin aus der Placebo-Gruppe brachen die Studie in dieser Phase ab. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1946: Anzahl der männlichen Probanden, die die Studie ARC003 in der initialen Aufdosierung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den männlichen Patienten, initiale Aufdosierung		208	76			
	Ja	3 (1,44)	1 (1,32)	0,0013 (-0,0297-0,0322)	1,0976 (0,1124-10,7152)	1,0962 (0,1158-10,3779)
	Nein	205 (98,56)	75 (98,68)			
	p*	1		0,0002		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1946 wird der Anteil der männlichen Probanden gezeigt, welcher die Studie ARC003 in der initialen Aufdosierung abbrach. 3 männliche Patienten aus der AR101-Gruppe und ein männlicher Patient aus der Placebo-Gruppe brachen die Studie in dieser Phase ab. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1947: Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,407	0,155-12,748	0,7615
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,328	0,036-2,956	0,32
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1947 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die Studienabbrüche in der initialen Aufdosierung Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,32).

Tabelle 4-1948: Anzahl der weiblichen Probanden, die die Studie ARC003 in der Dosissteigerung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den weiblichen Patienten, Dosissteigerung		164	48			
	Ja	14 (8,54)	1 (2,08)	0,0645 (-0,0179-0,147)	4,3867 (0,5619-34,2474)	4,0976 (0,5528-30,371)
	Nein	150 (91,46)	47 (97,92)			
	p*	0,1993		0,0003		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-1948 wird der Anteil der weiblichen Probanden dargestellt, welcher die Studie ARC003 in der Dosissteigerung abbrach. Während dieser Phase brachen 8,54 % der weiblichen Patienten die Studie ARC003 ab. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 2,08 %. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-1949: Anzahl der männlichen Probanden, die die Studie ARC003 in der Dosissteigerung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den männlichen Patienten, Dosissteigerung		208	76			
	Ja	21 (10,1)	0 (0)	0,101 (0,0322-0,1697)	-	15,842 (0,971-258,344)
	Nein	187 (89,9)	76 (100)			
	p*	0,004		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-1949 zeigt den Anteil der männlichen Probanden auf, welcher die Studie ARC003 in der Dosissteigerung abbrach. 10,1 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm sowie kein männlicher Patient aus dem Placebo-Arm brachen die Studie in dieser Phase ab. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1950: Studienabbrüche während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	12,847	1,741-94,815	0,0123
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,903	0,451-1,809	0,7734
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1950 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die Studienabbrüche aufgezeigt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,7734).

Tabelle 4-1951: Anzahl der weiblichen Probanden, die die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den weiblichen Patienten, Erhaltungsphase		164	48			
	Ja	2 (1,22)	0 (0)	0,0122 (-0,0189-0,0433)	-	1,485 (0,073-30,417)
	Nein	162 (98,78)	48 (100)			
	p*	1		0,0012		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1951 stellt den Anteil der weiblichen Probanden dar, welcher die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrach. 2 weibliche Patienten aus der AR101-Gruppe sowie keine weibliche Patientin aus der Placebo-Gruppe brachen die Studie in dieser Phase ab. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-1952: Anzahl der männlichen Probanden, die die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den männlichen Patienten, Erhaltungsphase		208	76			
	Ja	2 (0,96)	0 (0)	0,0096 (-0,0124-0,0316)	-	1,842 (0,089-37,937)
	Nein	206 (99,04)	76 (100)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1952 wird der Anteil der männlichen Patienten dargestellt, welcher die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrach. 2 männliche Patienten aus der AR101-Gruppe und kein männlicher Patient aus der Placebo-Gruppe brachen die Studie in dieser Phase ab. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1953: Studienabbrüche während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001- >999,999	0,9632
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,272	0,177-9,125	0,8111
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1953 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Erhaltungsphase bezüglich der Studienabbrüche auf. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen hierbei nachgewiesen werden (p = 0,8111).

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-1954: Anzahl der Probanden aus Nordamerika, die die Studie ARC003 abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten aus Nordamerika, gesamte Studie		302	100			
	Ja	36 (11,92)	2 (2)	0,0992 (0,033- 0,1654)	6,6316 (1,5671- 28,0626)	5,9603 (1,4613- 24,3109)
	Nein	266 (88,08)	98 (98)			
	p*	0,0033		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-1954 wird der Anteil der Probanden aus Nordamerika gezeigt, welcher die Studie ARC003 abbrach. 11,92 % der Patienten aus Nordamerika aus dem AR101-Arm die Studie ARC003 ab. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 2 %.

Tabelle 4-1955: Anzahl der Probanden aus Europa, die die Studie ARC003 abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten aus Europa, gesamte Studie		70	24			
	Ja	7 (10)	0 (0)	0,1 (-0,0217-0,2217)	-	5,282 (0,313-89,177)
	Nein	63 (90)	24 (100)			
	p*	0,1849		0,0028		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1955 stellt den Anteil der Probanden aus Europa dar, welcher welchen die Studie ARC003 abbrach. Aus dem AR101-Arm brachen 10 % der Patienten aus Europa die Studie ab, in der Placebo-Gruppe war es kein Patient. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-1956: Studienabbrüche (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	7,964	1,901-33,364	0,0045
Region Europa vs. Nordamerika	0,773	0,331-1,803	0,5509

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1956 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf die Studienabbrüche dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,5509).

Tabelle 4-1957: Anzahl der Probanden aus Nordamerika, die die Studie ARC003 in der initialen Aufdosierung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten aus Nordamerika, initiale Aufdosierung		302	100			
	Ja	2 (0,66)	1 (1)	-0,0034 (-0,0228-0,0161)	0,66 (0,0592-7,3571)	0,6623 (0,0607-7,2259)
	Nein	300 (99,34)	99 (99)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1957 stellt den Anteil der Probanden aus Nordamerika dar, welcher die Studie ARC003 in der initialen Aufdosierung abbrach. 2 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie ein Patient aus der Placebo-Gruppe aus Nordamerika brachen die Studie in dieser Phase ab. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1958: Anzahl der Probanden aus Europa, die die Studie ARC003 in der initialen Aufdosierung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten aus Europa, initiale Aufdosierung		70	24			
	Ja	2 (2,86)	0 (0)	0,0286 (-0,0383-0,0955)	-	1,761 (0,088-35,439)
	Nein	68 (97,14)	24 (100)			
	p*	1		0,0115		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1958 wird der Anteil der Probanden aus Europa gezeigt, welcher die Studie ARC003 in der initialen Aufdosierung abbrach. Aus der AR101-Gruppe brachen 2 Patienten, aus der Placebo-Gruppe kein Patient die Studie in dieser Phase ab. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hier vor.

Tabelle 4-1959: Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,348	0,149-12,211	0,7905
Region Europa vs. Nordamerika	2,897	0,477-17,593	0,2477
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1959 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf die Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,2477).

Tabelle 4-1960: Anzahl der Probanden aus Nordamerika, die die Studie ARC003 in der Dosissteigerung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten aus Nordamerika, Dosissteigerung		302	100			
	Ja	31 (10,26)	1 (1)	0,0926 (0,0314- 0,1539)	11,3247 (1,5256- 84,0634)	10,2649 (1,4195- 74,2305)
	Nein	271 (89,74)	99 (99)			
	p*	0,003		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-1960 wird der Anteil der Probanden aus Nordamerika dargestellt, welcher die Studie ARC003 in der Dosissteigerung abbrach. Während dieser Phase brachen 10,26 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe die Studie ARC003 ab. In der Placebo-Gruppe war es ein Patient.

Tabelle 4-1961: Anzahl der Probanden aus Europa, die die Studie ARC003 in der Dosissteigerung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten aus Europa, Dosissteigerung		70	24			
	Ja	4 (5,71)	0 (0)	0,0571 (-0,0364-0,1507)	-	3,169 (0,177-56,799)
	Nein	66 (94,29)	24 (100)			
	p*	0,5692		0,0066		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1961 zeigt den Anteil der Patienten aus Europa auf, welcher die Studie ARC003 in der Dosissteigerung abbrach. 4 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie kein Patient aus der Placebo-Gruppe brachen die Studie in dieser Phase ab. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-1962: Studienabbrüche während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	12,787	1,732-94,384	0,0125
Region Europa vs. Nordamerika	0,512	0,175-1,496	0,2214

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1962 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die Studienabbrüche dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,2214).

Tabelle 4-1963: Anzahl der Probanden aus Nordamerika, die die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten aus Nordamerika, Erhaltungsphase		302	100			
	Ja	3 (0,99)	0 (0)	0,0099 (-0,0095-0,0294)	-	2,333 (0,122-44,784)
	Nein	299 (99,01)	100 (100)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1963 stellt den Anteil der Probanden aus Nordamerika dar, welcher die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrach. 3 Patienten aus dem AR101-Arm sowie kein Patient aus dem Placebo-Arm brachen die Studie in dieser Phase ab. Dieser Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-1964: Anzahl der Probanden aus Europa, die die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten aus Europa, Erhaltungsphase		70	24			
	Ja	1 (1,43)	0 (0)	0,0143 (-0,0333-0,0618)	-	1,056 (0,044-25,089)
	Nein	69 (98,57)	24 (100)			
	p*	1		0,0151		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1964 wird der Anteil der Probanden aus Europa gezeigt, welcher die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrach. Ein Patient aus der AR101-Gruppe sowie kein Patient aus der Placebo-Gruppe brachen die Studie in dieser Phase ab. Es lag hier kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1965: Studienabbrüche während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001- >999,999	0,963
Region Europa vs. Nordamerika	1,444	0,148-14,097	0,7517
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1965 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa während der Erhaltungsphase bezüglich der Studienabbrüche dar. Es konnte hierbei ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0117).

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Es gab keine Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC003, welche die Studie abbrachen. Sie wurden alle in der Studie ARC004 weiter beobachtet.

Tabelle 4-1966: Anzahl der Probanden ohne Nachbeobachtung, die die Studie ARC003 abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten ohne Nachbeobachtung, gesamte Studie		113	19			
	Ja	43 (38,05)	2 (10,53)	0,2753 (0,0449- 0,5056)	5,2214 (1,1493- 23,7207)	3,615 (0,9543- 13,6943)
	Nein	70 (61,95)	17 (89,47)			
	p*	0,0192		0,0003		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-1966 stellt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dar, welcher die Studie ARC003 abbrach. Aus dem AR101-Arm brachen 38,05 % der Patienten ohne Nachbeobachtung die Studie ab. In der Placebo-Gruppe waren es 10,53 %. Es zeigte sich hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-1967: Studienabbrüche (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	5,221	1,149-23,721	0,0323
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	>999,999	<0,001->999,999	0,9347
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1967 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf die Studienabbrüche dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p < 0,9347).

Tabelle 4-1968: Anzahl der Probanden ohne Nachbeobachtung, die die Studie ARC003 in der initialen Aufdosierung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten ohne Nachbeobachtung, initiale Aufdosierung		113	19			
	Ja	4 (3,54)	1 (5,26)	-0,0172 (-0,11-0,0755)	0,6606 (0,0698-6,2504)	0,6726 (0,0794-5,6978)
	Nein	109 (96,46)	18 (94,74)			
	p*	0,5462		0,0697		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-1968 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 gezeigt, die Studie ARC003 während der initialen Aufdosierung abbrach. Aus der AR101-Gruppe brachen 4 Patienten ohne Nachbeobachtung die Studie während der initialen Aufdosierung ab. In der Placebo-Gruppe war es ein Patient. Ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt konnte hierbei nicht festgestellt werden.

Tabelle 4-1969: Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,661	0,07-6,25	0,7176
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	>999,999	<0,001->999,999	0,9478
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1969 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf die Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p < 0,9478).

Tabelle 4-1970: Anzahl der Probanden ohne Nachbeobachtung, die die Studie ARC003 in der Dosissteigerung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten ohne Nachbeobachtung, Dosissteigerung		113	19			
	Ja	35 (30,97)	1 (5,26)	0,2571 (0,0407-0,4735)	8,0769 (1,0369-62,915)	5,885 (0,8564-40,4409)
	Nein	78 (69,03)	18 (94,74)			
	p*	0,0199		0,0004		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1970 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung auf, welcher die Studie ARC003 während der Dosissteigerungsphase abrach. 30,97 % der Patienten ohne Nachbeobachtung aus dem AR101-Arm brachen in dieser Phase die Studie ab, in der Placebo-Gruppe waren es 5,26 % der Patienten ohne Nachbeobachtung. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-1971: Studienabbrüche während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	8,077	1,037-62,915	0,0461
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	>999,999	<0,001->999,999	0,9413

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1971sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die Studienabbrüche dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9413).

Tabelle 4-1972: Anzahl der Probanden ohne Nachbeobachtung, die die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten ohne Nachbeobachtung, Erhaltungsphase		113	19			
	Ja	4 (3,54)	0 (0)	0,0354 (-0,0479-0,1187)	-	1,579 (0,088-28,212)
	Nein	109 (96,46)	19 (100)			
	p*	1		0,0191		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1972 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 gezeigt, welcher die Studie ARC003 während der Erhaltungsphase abbrach. 4 Patienten ohne Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe sowie kein Patient ohne Nachbeobachtung aus der Placebo-Gruppe brachen die Studie in dieser Phase ab. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-1973: Studienabbrüche während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9648
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	>999,999	<0,001->999,999	0,9517

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1973 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 während der Erhaltungsphase bezüglich der Studienabbrüche dar. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden ($p < 0,9517$).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-1974: Anzahl der Probanden mit Asthma, die die Studie ARC003 abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten mit Asthma, gesamte Studie		198	65			
	Ja	26 (13,13)	2 (3,08)	0,1005 (0,0141-0,187)	4,7616 (1,0982-20,6453)	4,2677 (1,0412-17,4919)
	Nein	172 (86,87)	63 (96,92)			
	p*	0,0226		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1974 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 mit Asthma gezeigt, welcher die Studie ARC003 abbrach. 13,13 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe brachen die Studie ARC003 ab. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 3,08 %.

Tabelle 4-1975: Anzahl der Probanden ohne Asthma, die die Studie ARC003 abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten ohne Asthma, gesamte Studie		174	59			
	Ja	17 (9,77)	0 (0)	0,0977 (0,0209-0,1745)	-	12 (0,733-196,536)
	Nein	157 (90,23)	59 (100)			
	p*	0,008		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1975 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 ohne Asthma, welcher die Studie ARC003 abbrach. Aus der AR101-Gruppe 9,77 % der Patienten ohne Asthma die Studie ab. In der Placebo-Gruppe brach kein Patient ohne Asthma die Studie ab. Zwischen den Behandlungsgruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1976: Studienabbrüche (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	7,973	1,902-33,418	0,0045
Asthma Nein vs. Ja	0,659	0,349-1,247	0,2001
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1976 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Asthma in Bezug auf die Studienabbrüche dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,2001).

Tabelle 4-1977: Anzahl der Probanden mit Asthma, die die Studie ARC003 in der initialen Aufdosierung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten mit Asthma, initiale Aufdosierung		198	65			
	Ja	4 (2,02)	1 (1,54)	0,0048 (-0,0334- 0,0431)	1,3196 (0,1448- 12,0223)	1,3131 (0,1494- 11,539)
	Nein	194 (97,98)	64 (98,46)			
	p*	1		0,0005		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-1977 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 mit Asthma, welcher die Studie ARC003 während der initialen Aufdosierungsphase abbrach. 4 Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm zeigten sowie ein Patient mit Asthma aus der Placebo-Gruppe brachen die Studie in dieser Phase ab. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Bei den Patienten ohne Asthma konnten in dieser Phase keine Studienabbrüche beobachtet werden.

Tabelle 4-1978: Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,32	0,145-12,022	0,8057
Asthma Nein vs. Ja	<0,001	<0,001->999,999	0,9418
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1978 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Asthma in Bezug auf die Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung dar. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden ($p < 0,9418$).

Tabelle 4-1979: Anzahl der Probanden mit Asthma, die die Studie ARC003 in der Dosissteigerung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten mit Asthma, Dosissteigerung		198	65			
	Ja	21 (10,61)	1 (1,54)	0,0907 (0,0131-0,1682)	7,5932 (1,0009-57,605)	6,8939 (0,9457-50,2529)
	Nein	177 (89,39)	64 (98,46)			
	p*	0,022		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-1979 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 mit Asthma dargestellt, welcher die Studie ARC003 in der Dosissteigerungsphase abbrach. Während dieser Phase brachen 10,61 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm die Studie ARC003 ab. Im Placebo-Arm war es ein Patient mit Asthma Dieser Behandlungseffekt zeigte sich nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-1980: Anzahl der Probanden ohne Asthma, die die Studie ARC003 in der Dosissteigerung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten ohne Asthma, Dosissteigerung		174	59			
	Ja	14 (8,05)	0 (0)	0,0805 (0,0103-0,1506)	-	9,943 (0,602-164,161)
	Nein	160 (91,95)	59 (100)			
	p*	0,0236		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1980 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 ohne Asthma auf, welcher die Studie ARC003 in der Dosissteigerungsphase abbrach. 8,05% der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe brachen die Studie ARC003 während der Dosissteigerung ab, in der Placebo-Gruppe war es kein Patient. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1981: Studienabbrüche während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	12,771	1,731-94,251	0,0125
Asthma Nein vs. Ja	0,701	0,347-1,413	0,3204

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1981 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Asthma während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die Studienabbrüche dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,3204).

Tabelle 4-1982: Anzahl der Probanden mit Asthma, die die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten mit Asthma, Erhaltungsphase		198	65			
	Ja	1 (0,51)	0 (0)	0,0051 (-0,0122-0,0223)	-	0,995 (0,041-24,131)
	Nein	197 (99,49)	65 (100)			
	p*	1		0,0003		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1982 stellt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 mit Asthma dar, welcher die Studie ARC003 während der Erhaltungsphase abbrach. Ein Patient mit Asthma aus dem AR101-Arm sowie kein Patient mit Asthma aus dem Placebo-Arm brachen die Studie in dieser Phase ab. Dieser Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-1983: Anzahl der Probanden ohne Asthma, die die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten ohne Asthma, Erhaltungsphase		174	59			
	Ja	3 (1,72)	0 (0)	0,0172 (-0,016-0,0505)	-	2,4 (0,126-45,791)
	Nein	171 (98,28)	59 (100)			
	p*	0,5733		0,0003		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1983 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 ohne Asthma gezeigt, welcher die Studie ARC003 in der Erhaltungsphase abbrach. 3 Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe und kein Patient ohne Asthma aus der Placebo-Gruppe brachen in dieser Phase die Studie ab. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1984: Studienabbrüche während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001- >999,999	0,9608
Asthma Nein vs. Ja	3,456	0,356-33,534	0,2848
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1984 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Asthma während der Erhaltungsphase bezüglich der unerwünschten Ereignisse. Es konnte hierbei ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden ($p < 0,0117$).

Nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse in der Studie ARC003

→Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)

Tabelle 4-1985: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	26 (92,9)	11 (91,7)	2539 (91,3)	549 (91,1)	894 (87,9)	332 (89,2)	3459 (90,4)	892 (90,5)
Grad 2	2 (7,1)	1 (8,3)	239 (8,6)	53 (8,8)	120 (11,8)	40 (10,8)	361 (9,4)	94 (9,5)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	3 (0,1)	0 (0)	3 (0,3)	0 (0)	6 (0,2)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	28 (100)	12 (100)	2778 (99,9)	602 (100)	1014 (99,7)	372 (100)	3820 (99,8)	986 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	3 (0,1)	0 (0)	3 (0,3)	0 (0)	6 (0,2)	0 (0)
TOTAL	28 (100)	12 (100)	2781 (100)	602 (100)	1017 (100)	372 (100)	3826 (100)	986 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-1985 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 dargestellt. In der initialen Aufdosierung konnten in der AR101-Gruppe insgesamt 28 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren beobachtet werden, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2aufwiesen. In der Placebo-Gruppe waren es 12 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, ebenfalls mit einem Schweregrad ≤ 2. Während der Dosissteigerungsphase wurden 2781 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei

den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im AR101-Arm beobachtet, wovon 3 den Schweregrad 3 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 602 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion. 1017 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe, wovon 3 einen Schweregrad von 3 aufwiesen. 372 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-1986: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	15 (93,8)	5 (83,3)	954 (85,3)	151 (85,8)	302 (83,9)	45 (52,3)	1271 (85,1)	201 (75)
Grad 2	1 (6,3)	1 (16,7)	163 (14,6)	24 (13,6)	56 (15,6)	41 (47,7)	220 (14,7)	66 (24,6)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	1 (0,6)	2 (0,6)	0 (0)	3 (0,2)	1 (0,4)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	16 (100)	6 (100)	1117 (99,9)	175 (99,4)	358 (99,4)	86 (100)	1491 (99,8)	267 (99,6)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	1 (0,6)	2 (0,6)	0 (0)	3 (0,2)	1 (0,4)
TOTAL	16 (100)	6 (100)	1118 (100)	176 (100)	360 (100)	86 (100)	1494 (100)	268 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-1986 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm insgesamt 16 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren festgestellt werden, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe waren es 6 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, alle zeigten einem Schweregrad ≤ 2. In der Dosissteigerungsphase wurden 1118 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon eines den Schweregrad 3 zeigte. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 176 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, einer mit dem Schweregrad 3. 360 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion zeigten sich bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe, wovon 2 einen schweren Schweregrad aufwiesen. 86 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-1987: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, gesamte Studie		238	89			
	Ja	222 (93,28)	84 (94,38)	-0,011 (-0,0707-0,0487)	0,8259 (0,2934-2,3252)	0,9883 (0,9297-1,0506)
	Nein	16 (6,72)	5 (5,62)			
	p*	0,7168		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1987 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC003 aufwies. 93,28 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 94,38 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-1988: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, gesamte Studie		134	35			
	Ja	116 (86,57)	31 (88,57)	-0,02 (-0,1452-0,1052)	0,8315 (0,2623-2,6357)	0,9774 (0,8527-1,1202)
	Nein	18 (13,43)	4 (11,43)			
	p*	1		0,0044		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1988 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC003

zeigte. Aus der AR101-Gruppe zeigten 86,58 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 8,57 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-1989: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,828	0,383-1,79	0,632
Alter 12-17 vs. 4-11	0,464	0,247-0,872	0,017
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-1989 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion dar. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,017).

Tabelle 4-1990: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren; initiale Aufdosierung		238	89			
	Ja	20 (8,4)	7 (7,87)	0,0054 (-0,0616- 0,0724)	1,0747 (0,4381- 2,6365)	1,0684 (0,468- 2,4394)
	Nein	218 (91,6)	82 (92,13)			
	p*	0,8749		0,0004		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-1990 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. 8,4 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC003 auf. In der Placebo-Gruppe war dieser Anteil bei 7,87 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-1991: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren; initiale Aufdosierung		134	35			
	Ja	13 (9,7)	3 (8,57)	0,0113 (-0,0976-0,1202)	1,146 (0,3078-4,2662)	1,1318 (0,3413-3,754)
	Nein	121 (90,3)	32 (91,43)			
	p*	1		0,0158		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1991 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren gezeigt, bei welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 beobachtet werden konnte. Aus der AR101-Gruppe zeigten 9,7 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 8,57 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-1992: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,097	0,523-2,301	0,8063
Alter 12-17 vs. 4-11	1,155	0,603-2,213	0,6637

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1992 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Aufdosierung dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,6637).

Tabelle 4-1993: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren; Dosissteigerung		238	89			
	Ja	207 (86,97)	74 (83,15)	0,0383 (-0,0464-0,123)	1,3535 (0,6918-2,6482)	1,046 (0,9412-1,1626)
	Nein	31 (13,03)	15 (16,85)			
	p*	0,3755		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1993 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. 86,57 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC003 auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 83,15 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-1994: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren; Dosissteigerung		134	35			
	Ja	109 (81,34)	27 (77,14)	0,042 (-0,1055-0,1895)	1,2919 (0,5248-3,1798)	1,0544 (0,8653-1,285)
	Nein	25 (18,66)	8 (22,86)			
	p*	0,5767		0,0013		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1994 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufwies. 81,34 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe war dieser Wert bei 77,14 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-1995: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,331	0,777-2,28	0,2974
Alter 12-17 vs. 4-11	0,661	0,403-1,083	0,1004
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-1995 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Probanden im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,1004).

Tabelle 4-1996: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren; Erhaltungsphase		238	89			
	Ja	167 (70,17)	68 (76,4)	-0,0624 (-0,1719- 0,0471)	0,7264 (0,4138- 1,275)	0,9184 (0,7967- 1,0586)
	Nein	71 (29,83)	21 (23,6)			
	p*	0,2643		0,0424		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-1996 stellt den Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. Bei 70,17 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten sich mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der

Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 76,4 %. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-1997: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren; Erhaltungsphase		134	35			
	Ja	71 (52,99)	23 (65,71)	-0,1273 (-0,3121-0,0576)	0,588 (0,2706-1,2776)	0,8063 (0,6048-1,0749)
	Nein	63 (47,01)	12 (34,29)			
	p*	0,1771		0,4006		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-1997 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 zeigte. 52,99 % der Patienten aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 65,71 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren. Es zeigte sich hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-1998: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,675	0,427-1,065	0,0911
Alter 12-17 vs. 4-11	0,501	0,339-0,739	0,0005

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-1998 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Erhaltungsphase bezüglich der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion dar. Es konnte hierbei ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,0005).

Tabelle 4-1999: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4-11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	22 (78,6)	10 (83,3)	1916 (68,9)	540 (90)	882 (86,7)	362 (97,3)	2820 (73,7)	912 (92,7)
Behandlungs-bedingt	6 (21,4)	2 (16,7)	865 (31,1)	60 (10)	135 (13,3)	10 (2,7)	1006 (26,3)	72 (7,3)
TOTAL	28 (100)	12 (100)	2781 (100)	600 (100)	1017 (100)	372 (100)	3826 (100)	984 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-1999 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden 28 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe beobachtet, wobei 21,4 % behandlungsbedingt waren. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 12 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, wovon sich 16,7 % als behandlungsbedingt herausstellten. Während der Dosissteigerung zeigten sich 2781 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion im AR101-Arm, hiervon waren 31,1 % behandlungsbedingt. 600 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren 10 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 1017 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet, 13,3 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 372 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet, hiervon waren 2,7 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2000: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	15 (93,8)	6 (100)	488 (43,6)	157 (89,2)	326 (90,6)	81 (94,2)	829 (55,5)	244 (91)
Behandlungs-bedingt	1 (6,3)	0 (0)	630 (56,4)	19 (10,8)	34 (9,4)	5 (5,8)	665 (44,5)	24 (9)
TOTAL	16 (100)	6 (100)	1118 (100)	176 (100)	360 (100)	86 (100)	1494 (100)	268 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2000 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Probanden zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003. Während der initialen Aufdosierung wurden 16 unerwünschte Ereignisse ohne allergische

Reaktion im AR101-Arm festgestellt, eines davon behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 6 nicht behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in dieser Phase. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 1118 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe, hiervon waren 56,4 % behandlungsbedingt. 176 erwünschte Ereignisse traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 10,8 % waren behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 360 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 9,4 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 86 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet, hiervon waren 5,8 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2001: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	0 (0)	-	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)
Grad 2	-	-	0 (0)	-	3 (75)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 3	-	-	1 (100)	-	1 (25)	0 (0)	2 (40)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	0 (0)	-	3 (75)	1 (100)	3 (60)	1 (100)
≥ 3	-	-	1 (100)	-	1 (25)	0 (0)	2 (40)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	-	4 (100)	1 (100)	5 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2001 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003. In der Dosissteigerungsphase wurde 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion bei einem Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, welches behandlungsbedingt war (s. Tabelle 4-2002). Im Placebo-Arm kam in dieser Phase kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion vor. 4 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion zeigten sich bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren während der Erhaltungsphase im AR101-Arm, wovon keines behandlungsbedingt war (s. Tabelle 4-2002). Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion zeigte sich in der Placebo-Gruppe in dieser Phase, welches nicht behandlungsbedingt war (s. Tabelle 4-2002). Bei den Patienten zwischen 12 – 17 Jahren kamen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion vor.

Tabelle 4-2002: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4-11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	-	4 (100)	1 (100)	5 (100)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	-	4 (100)	1 (100)	5 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

→*Geschlecht (männlich; weiblich)*

Tabelle 4-2003: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	17 (100)	7 (87,5)	1404 (89,4)	225 (88,9)	520 (86)	98 (77,8)	1941 (88,5)	330 (85,3)
Grad 2	0 (0)	1 (12,5)	162 (10,3)	27 (10,7)	84 (13,9)	28 (22,2)	246 (11,2)	56 (14,5)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	4 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)	0 (0)	5 (0,2)	1 (0,3)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	17 (100)	8 (100)	1566 (99,7)	252 (99,6)	604 (99,8)	126 (100)	2187 (99,8)	386 (99,7)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	4 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)	0 (0)	5 (0,2)	1 (0,3)
TOTAL	17 (100)	8 (100)	1570 (100)	253 (100)	605 (100)	126 (100)	2192 (100)	387 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2003 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003. In der initialen Aufdosierung zeigten sich in der AR101-Gruppe insgesamt 17 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es 8 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, welche alle den Schweregrad ≤ 2 aufwiesen. Während der Dosissteigerungsphase wurden 1570 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe

beobachtet, hiervon zeigten 4 den Schweregrad 3 an. In der Placebo-Gruppe waren es in dieser Phase 253 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, eines davon mit einem Schweregrad von 3. 605 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe, 1 dabei mit dem Schweregrad 3. 126 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-2004: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	24 (88,9)	9 (90)	2089 (89,7)	475 (90,5)	676 (87,6)	279 (84)	2789 (89,2)	763 (88)
Grad 2	3 (11,1)	1 (10)	240 (10,3)	50 (9,5)	92 (11,9)	53 (16)	335 (10,7)	104 (12)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0,5)	0 (0)	4 (0,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	27 (100)	10 (100)	2329 (100)	525 (100)	768 (99,5)	332 (100)	3124 (99,9)	867 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0,5)	0 (0)	4 (0,1)	0 (0)
TOTAL	27 (100)	10 (100)	2329 (100)	525 (100)	772 (100)	332 (100)	3128 (100)	867 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2004 wird die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003 gezeigt. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm 27 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten festgestellt werden, all diese wiesen einen Schweregrad von ≤ 2 auf. In der Placebo-Gruppe waren es 10 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, wovon alle einem Schweregrad ≤ 2 zeigten. In der Dosissteigerungsphase wurden 2329 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe festgestellt, alle mit dem Schweregrad ≤ 2 zeigte. In der Placebo-Gruppe waren es 525 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in dieser Phase mit dem Schweregrad ≥ 2. 772 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion zeigten sich bei den männlichen Patienten während der Erhaltungsphase im AR101-Arm, wovon 4 einen schweren Schweregrad aufwiesen. 332 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 zeigten.

Tabelle 4-2005: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten; gesamte Studie		164	48			
	Ja	149 (90,85)	45 (93,75)	-0,029 (-0,1186-0,0607)	0,6622 (0,1835-2,3905)	0,9691 (0,8877-1,0579)
	Nein	15 (9,15)	3 (6,25)			
	p*	0,7691		0,0004		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2005 wird der Anteil der weiblichen Probanden gezeigt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC003 aufwies. 90,85 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 93,75 % der weiblichen Patienten. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2006: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten, gesamte Studie		208	76			
	Ja	189 (90,87)	70 (92,11)	-0,0124 (-0,0868-0,062)	0,8526 (0,3271-2,2222)	0,9865 (0,9119-1,0673)
	Nein	19 (9,13)	6 (7,89)			
	p*	0,7441		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2006 stellt den Anteil der männlichen Probanden dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC003 aufwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 90,87 % der männlichen Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe war dieser Anteil bei 92,11 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2007: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,776	0,361-1,668	0,5161
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,051	0,557-1,982	0,8786
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-2007 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8786).

Tabelle 4-2008: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten, initiale Aufdosierung		164	48			
	Ja	13 (7,93)	4 (8,33)	-0,0041 (-0,0914- 0,0833)	0,947 (0,294- 3,0509)	0,9512 (0,3251- 2,7829)
	Nein	151 (92,07)	44 (91,67)			
	p*	1		0,0097		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-2008 zeigt den Anteil der weiblichen Probanden auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierungsphase in der Studie ARC003 aufwies. 7,93 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 8,33 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2009: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten, initiale Aufdosierung		208	76			
	Ja	20 (9,62)	6 (7,89)	0,0172 (-0,0586-0,093)	1,2411 (0,4787-3,2179)	1,2179 (0,5084-2,9178)
	Nein	188 (90,38)	70 (92,11)			
	p*	0,6562		0,0006		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2009 wird der Anteil der männlichen Probanden gezeigt, bei welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe zeigten 9,62 % der männlichen Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 7,89 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt konnte hierbei beobachtet werden.

Tabelle 4-2010: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,119	0,534-2,344	0,7664
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,861	0,454-1,633	0,647

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2010 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Probanden in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,647).

Tabelle 4-2011: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten, Dosissteigerung		164	48			
	Ja	140 (85,37)	41 (85,42)	-0,0005 (-0,1142-0,1131)	0,9959 (0,4005-2,4768)	0,9994 (0,875-1,1415)
	Nein	24 (14,63)	7 (14,58)			
	p*	0,993		0,0009		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2011 wird der Anteil der weiblichen Probanden dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. Während der Dosissteigerungsphase zeigten 85,37 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC003 auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 85,42 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2012: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten, Dosissteigerung		208	76			
	Ja	176 (84,62)	60 (78,95)	0,0567 (-0,0418-0,1551)	1,4667 (0,7521-2,86)	1,0718 (0,9414-1,2203)
	Nein	32 (15,38)	16 (21,05)			
	p*	0,2592		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2012 zeigt den Anteil der männlichen Probanden auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufwies. 84,62 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm zeigten

mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. Im Placebo-Arm war dieser Wert bei 78,95 %. Dieser Behandlungseffekt war hier statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-2013: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,274	0,746-2,177	0,3748
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,176	0,719-1,923	0,5196
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-2013 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion aufgezeigt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,5196).

Tabelle 4-2014: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten, Erhaltungsphase		164	48			
	Ja	109 (66,46)	32 (66,67)	-0,002 (-0,1538-0,1498)	0,9909 (0,501-1,96)	0,997 (0,794-1,2518)
	Nein	55 (33,54)	16 (33,33)			
	p*	0,9791		0,019		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-2014 stellt den Anteil der weiblichen Probanden dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. 66,46 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 66,67 %. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2015: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten, Erhaltungsphase		208	76			
	Ja	129 (62,02)	59 (77,63)	-0,1561 (-0,2804- -0,0319)	0,4705 (0,2562- 0,8641)	0,7989 (0,6802- 0,9383)
	Nein	79 (37,98)	17 (22,37)			
	p*	0,0138		0,5415		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2015 wird der Anteil der männlichen Probanden dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. 62,02 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten in der Erhaltungsphase mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 77,63 %. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag im Vergleich die relative Risikoreduktion bei den männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe, welche mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase zeigten, statistisch signifikant bei 20,11 % (95 %- KI = [0,6802; 0,9383]).

Tabelle 4-2016: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,643	0,409-1,01	0,0553
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,032	0,707-1,507	0,8699

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2016 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Probanden während der Erhaltungsphase bezüglich der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen hierbei nachgewiesen werden (p = 0,8699).

Tabelle 4-2017: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	17 (100)	6 (75)	951 (60,6)	239 (94,5)	514 (85)	121 (96)	1482 (67,6)	366 (94,6)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	2 (25)	619 (39,4)	239 (94,5)	91 (15)	5 (4)	710 (32,4)	21 (5,4)
TOTAL	17 (100)	8 (100)	1570 (100)	253 (100)	605 (100)	126 (100)	2192 (100)	387 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2017 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Probanden zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden 17 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe beobachtet, wobei alle nicht behandlungsbedingt waren. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 8 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, wovon sich 2 als behandlungsbedingt herausstellten. Während der Dosissteigerung zeigten sich 1570 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion im AR101-Arm, hiervon waren 39,4 % behandlungsbedingt. 253 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren 94,5 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 605 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet, 15 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 126 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet, hiervon waren 4 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2018: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	20 (74,1)	10 (100)	1453 (62,4)	458 (87,6)	694 (89,9)	322 (97)	2167 (69,3)	790 (91,3)
Behandlungs-bedingt	7 (25,9)	0 (0)	876 (37,6)	458 (87,6)	78 (10,1)	10 (3)	961 (30,7)	75 (8,7)
TOTAL	27 (100)	10 (100)	2329 (100)	523 (100)	772 (100)	332 (100)	3128 (100)	865 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2018 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003. Während der initialen Aufdosierung wurden 27 unerwünschte Ereignisse ohne allergische

Reaktion im AR101-Arm festgestellt, 25,9 % davon war behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 10 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in dieser Phase, alle waren nicht behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 2329 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe, hiervon waren 37,6 % behandlungsbedingt. 523 erwünschte Ereignisse traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 87,6 % waren behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 772 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 10,1 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 332 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet, hiervon waren 3 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2019: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	0 (0)	-	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)
Grad 2	-	-	0 (0)	-	1 (100)	0 (0)	1 (50)	0 (0)
Grad 3	-	-	1 (100)	-	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	0 (0)	-	1 (100)	1 (100)	1 (50)	1 (100)
≥ 3	-	-	1 (100)	-	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	-	1 (100)	1 (100)	2 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2019 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003. In der Dosissteigerungsphase wurde 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe festgestellt mit dem Schweregrad 3. Im Placebo-Arm kam in dieser Phase kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten vor. 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion zeigte sich bei den weiblichen Patienten während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe, eines in der Placebo-Gruppe.

Tabelle 4-2020: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Grad 2	-	-	-	-	2 (66,7)	-	2 (66,7)	-
Grad 3	-	-	-	-	1 (33,3)	-	1 (33,3)	-
Grad 4 oder 5	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	-	-	2 (66,7)	-	2 (66,7)	-
≥ 3	-	-	-	-	1 (33,3)	-	1 (33,3)	-
TOTAL	-	-	-	-	3 (100)	-	3 (100)	-
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2020 ist die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003 dargestellt. Während der Erhaltungsphase wurden 3 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten im AR101-Arm festgestellt, wobei eines davon den Schweregrad ≥ 3 zeigte.

Tabelle 4-2021: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	-	1 (100)	1 (100)	2 (100)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	-	1 (100)	1 (100)	2 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2021 ist die Anzahl der behandlungsbedingten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 aufgezeigt. Während der Dosissteigerungsphase wurde ein nicht behandlungsbedingtes, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe beobachtet. In der Placebo-Gruppe lag keines vor. Während der Erhaltungsphase zeigte sich jeweils im AR101-Arm als auch im Placebo-Arm 1 nicht behandlungsbedingtes schwerwiegendes unerwünschte Ereignis ohne allergische Reaktion.

Tabelle 4-2022: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	-	-	3 (100)	-	3 (100)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	-	-	0 (0)	-	1 (25)	-
TOTAL	-	-	-	-	3 (100)	-	3 (100)	-
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2022 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003. Während der Erhaltungsphase wurden 3 nicht behandlungsbedingte, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe beobachtet.

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-2023: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Nordamerika	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	32 (91,4)	16 (88,9)	2658 (90,2)	486 (89,8)	993 (86,5)	260 (78,3)	3683 (89,2)	762 (85,5)
Grad 2	3 (8,6)	2 (11,1)	287 (9,7)	54 (10)	152 (13,2)	72 (21,7)	442 (10,7)	128 (14,4)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	3 (0,1)	1 (0,2)	3 (0,3)	0 (0)	6 (0,1)	1 (0,1)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	35 (100)	18 (100)	2945 (99,9)	540 (99,8)	1145 (99,7)	332 (100)	4125 (99,9)	890 (99,9)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	3 (0,1)	1 (0,2)	3 (0,3)	0 (0)	6 (0,1)	1 (0,1)
TOTAL	35 (100)	18 (100)	2948 (100)	541 (100)	1148 (100)	332 (100)	4131 (100)	891 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2023 wird die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 dargestellt. In der initialen Aufdosierung zeigten sich in der AR101-Gruppe insgesamt 35 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Nordamerika, wobei alle

Ereignisse einen Schweregrad von ≤ 2aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es 18 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, alle ebenfalls mit dem Schweregrad ≤ 2. Während der Dosissteigerungsphase wurden 2948 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Nordamerika in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon 0,1 % mit dem Schweregrad 3. In der Placebo-Gruppe waren es in dieser Phase 541 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, einer mit einem Schweregrad von 3. 1148 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten aus Nordamerika in der AR101-Gruppe, 3 Ereignisse dabei mit dem Schweregrad 3. 332 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen.

Tabelle 4-2024: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Europa aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Europa	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	9 (100)	0 (0)	835 (87,8)	214 (90,3)	203 (88,6)	117 (92,9)	1047 (88,1)	331 (91,2)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	115 (12,1)	23 (9,7)	24 (10,5)	9 (7,1)	139 (11,7)	32 (8,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)	2 (0,9)	0 (0)	3 (0,3)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	9 (100)	0 (0)	950 (99,9)	237 (100)	227 (99,1)	126 (100)	1186 (99,7)	363 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)	2 (0,9)	0 (0)	3 (0,3)	0 (0)
TOTAL	9 (100)	0 (0)	951 (100)	237 (100)	229 (100)	126 (100)	1189 (100)	363 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2024 stellt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 dar. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm 9 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Europa festgestellt werden mit einem Schweregrad von ≤ 2. In der Dosissteigerungsphase wurden 951 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Europa im AR101-Arm festgestellt, wovon 1 Ereignis den Schweregrad 3 aufwies. In der Placebo-Gruppe waren es 237 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in dieser Phase. In der Erhaltungsphase wurden 229 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Europa im AR101-Arm festgestellt, 2 mit einem Schweregrad 3. 126 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet, keines davon mit einem Schweregrad 3.

Tabelle 4-2025: Anzahl der Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im gesamten Verlauf der der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Nordamerika, gesamte Studie		302	100			
	Ja	275 (91,06)	94 (94)	-0,0294 (-0,0915-0,0327)	0,6501 (0,2604-1,6233)	0,9687 (0,9115-1,0295)
	Nein	27 (8,94)	6 (6)			
	p*	0,3532		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2025 wird der Anteil der Probanden aus Nordamerika gezeigt, welcher welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC003 aufwies. 91,06 % der Patienten aus Nordamerika aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 94 %. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-2026: Anzahl der Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im gesamten Verlauf der der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Europa, gesamte Studie		70	24			
	Ja	63 (90)	21 (87,5)	0,025 (-0,1179-0,1679)	1,2857 (0,3047-5,4258)	1,0286 (0,8676-1,2194)
	Nein	7 (10)	3 (12,5)			
	p*	0,7118		0,0031		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2026 stellt den Anteil der Probanden aus Europa dar, welcher welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC003 aufwies. Aus dem AR101-Arm zeigten 90 % der Patienten aus Europa mind. ein unerwünschtes Ereignis

ohne allergische Reaktion, In der Placebo-Gruppe waren es 87,5 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2027: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,777	0,361-1,669	0,5172
Region Europa vs. Nordamerika	0,75	0,355-1,581	0,4493
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-2027 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,4493).

Tabelle 4-2028: Anzahl der Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Nordamerika, initiale Aufdosierung		302	100			
	Ja	26 (8,61)	10 (10)	-0,0139 (-0,0785- 0,0507)	0,8478 (0,3937- 1,8259)	0,8609 (0,4304- 1,7222)
	Nein	276 (91,39)	90 (90)			
	p*	0,6729		0,001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-2028 stellt den Anteil der Probanden aus Nordamerika dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. 8,61 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe zeigten welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auf. In der Placebo-Gruppe waren es 10 % der Patienten aus Nordamerika. Es lag kein statisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2029: Anzahl der Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Europa, initiale Aufdosierung		70	24			
	Ja	7 (10)	0 (0)	0,1 (-0,0217-0,2217)	-	5,282 (0,313-89,177)
	Nein	63 (90)	24 (100)			
	p*	0,1849		0,0028		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-2029 wird der Anteil der Probanden aus Europa gezeigt, bei welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 beobachtet werden konnte. Aus der AR101-Gruppe zeigten 10 % der Patienten aus Europa zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung. In der Placebo-Gruppe konnte bei keinem Patienten aus Europa in dieser Phase ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion beobachtet werden. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag die relative Risikoreduktion bei den Patienten aus Europa in der AR101-Gruppe, welche unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der Aufdosierung zeigten, statistisch signifikant bei 10 % (95 %- KI = [0,8324; 0,9731]).

Tabelle 4-2030: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,109	0,53-2,321	0,7844
Region Europa vs. Nordamerika	0,819	0,352-1,901	0,6415
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-2030 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Aufdosierung. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,6415).

Tabelle 4-2031: Anzahl der Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Nordamerika, Dosissteigerung		302	100			
	Ja	254 (84,11)	81 (81)	0,0311 (-0,0532-0,1153)	1,2413 (0,69-2,2329)	1,0383 (0,9331-1,1554)
	Nein	48 (15,89)	19 (19)			
	p*	0,4701		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2031 wird der Anteil der Probanden aus Nordamerika dargestellt, welcher zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. Während der Dosissteigerungsphase zeigte sich bei 84,11 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 81 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2032: Anzahl der Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Europa, Dosissteigerung		70	24			
	Ja	62 (88,57)	20 (83,33)	0,0524 (-0,1023-0,2071)	1,55 (0,4217-5,6974)	1,0629 (0,8722-1,2952)
	Nein	8 (11,43)	4 (16,67)			
	p*	0,4951		0,0019		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2032 zeigt den Anteil der Probanden aus Europa auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der

Studie ARC003 aufwies. 88,57 % der Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerung, in der Placebo-Gruppe war dieser Wert bei 83,33 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2033: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,288	0,754-2,199	0,3544
Region Europa vs. Nordamerika	1,369	0,707-2,651	0,351
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-2033 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,351).

Tabelle 4-2034: Anzahl der Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Nordamerika, Erhaltungsphase		302	100			
	Ja	194 (64,24)	72 (72)	-0,0776 (-0,1846-0,0294)	0,6986 (0,4254-1,147)	0,8922 (0,7692-1,0349)
	Nein	108 (35,76)	28 (28)			
	p*	0,1551		0,0759		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-2034 stellt den Anteil der Probanden aus Nordamerika dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. 64,24 % der Patienten aus Nordamerika aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase auf. In der Placebo-Gruppe waren es 72 % der Patienten aus Nordamerika. Dieser Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-2035: Anzahl der Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Europa, Erhaltungsphase		70	24			
	Ja	44 (62,86)	19 (79,17)	-0,1631 (-0,3811-0,0549)	0,4453 (0,1485-1,3352)	0,794 (0,6043-1,0433)
	Nein	26 (37,14)	5 (20,83)			
	p*	0,1425		0,5511		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2035 wird der Anteil der Probanden aus Europa gezeigt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. 64,29 % der Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe zeigten in der Erhaltungsphase mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe war dieser Wert bei 79,17 %. Es lag hier kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2036: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,644	0,41-1,011	0,0561
Region Europa vs. Nordamerika	1,036	0,642-1,673	0,8835

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2036 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa während der Erhaltungsphase bezüglich der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion dar. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8835).

Tabelle 4-2037: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Nordamerika	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	29 (82,9)	16 (88,9)	1934 (65,6)	474 (87,9)	1022 (89)	321 (96,7)	2985 (72,3)	811 (91,2)
Behandlungs-bedingt	6 (17,1)	2 (11,1)	1014 (34,4)	474 (87,9)	126 (11)	11 (3,3)	1146 (27,7)	78 (8,8)
TOTAL	35 (100)	18 (100)	2948 (100)	539 (100)	1148 (100)	332 (100)	4131 (100)	889 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2037 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 dargestellt. In der initialen Aufdosierung wurden 35 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion im AR101-Arm beobachtet, wobei 17,1 % behandlungsbedingte Ereignisse waren. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 18 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, wovon sich 11,1 % als behandlungsbedingt herausstellten. Während der Dosissteigerung zeigten sich 2948 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe, 34,4 % waren hierbei behandlungsbedingt. 539 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, wovon 87,9 % behandlungsbedingt warten. In der Erhaltungsphase wurden 1148 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet, 11 % davon behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 332 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet, hiervon waren 3,3 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2038: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Europa	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	8 (88,9)	0 (0)	470 (49,4)	223 (94,1)	186 (81,2)	122 (96,8)	664 (55,8)	345 (95)
Behandlungs-bedingt	1 (11,1)	0 (0)	481 (50,6)	14 (5,9)	186 (81,2)	4 (3,2)	525 (44,2)	18 (5)
TOTAL	9 (100)	0 (0)	951 (100)	237 (100)	229 (100)	126 (100)	1189 (100)	363 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2038 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 auf. Während der initialen Aufdosierung wurden 9 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion im

AR101-Arm festgestellt, 11,1 % davon waren behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 951 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe, hiervon waren 50,6 % behandlungsbedingt. 237 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion traten in dieser Phase im Placebo-Arm auf, 5,9 % waren hiervon behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 229 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 81,2 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 126 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet, hiervon waren 3,2 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2039: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Nordamerika aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Nordamerika	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Grad 2	-	-	0 (0)	-	3 (75)	-	3 (60)	-
Grad 3	-	-	1 (100)	-	1 (25)	-	2 (40)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	0 (0)	-	3 (75)	-	3 (60)	-
≥ 3	-	-	1 (100)	-	1 (25)	-	2 (40)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	4 (100)	-	5 (100)	-
Quelle: (143)								

ARC003

Die Tabelle 4-2039 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003. In der AR101-Gruppe lag in der Dosissteigerungsphase 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Nordamerika vor, welches den Schweregrad 3 zeigte und 4 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase, wovon ebenfalls eines den Schweregrad 3 besaß.

Tabelle 4-2040: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Europa aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Europa	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)
Grad 2	-	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)
Grad 3	-	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)
≤ 2	-	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)
≥ 3	-	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2040 ist die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 aufgezeigt. Während der Erhaltungsphase wurde im AR101-Arm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Europa festgestellt, wobei dieses den Schweregrad 1 zeigte.

Tabelle 4-2041: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Nordamerika	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	-	4 (100)	-	5 (100)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	4 (100)	-	5 (100)	-
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2041 ist die Anzahl der behandlungsbedingten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 aufgezeigt. 1 nicht behandlungsbedingtes, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion wurde während der Dosissteigerungsphase im AR101-Arm beobachtet. 4 nicht-behandlungsbedingte, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion wurden in der Erhaltungsphase in dieser Gruppe

beobachtet. Die Placebo-Gruppe wies keine derartigen Ereignisse bei den Patienten aus Nordamerika auf.

Tabelle 4-2042: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Europa	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2042 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003. Während der Erhaltungsphase wurde ein nicht behandlungsbedingtes, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe nachgewiesen.

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Tabelle 4-2043: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Nachbeobachtung aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Nachbeobachtung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	24 (96)	13 (86,7)	2351 (87,5)	645 (89,7)	1075 (87,4)	360 (82,9)	3450 (87,5)	1018 (87,2)
Grad 2	1 (4)	2 (13,3)	333 (12,4)	73 (10,2)	152 (12,4)	74 (17,1)	486 (12,3)	149 (12,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	3 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,2)	0 (0)	6 (0,2)	1 (0,1)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	25 (100)	15 (100)	2684 (99,9)	718 (99,9)	1227 (99,8)	434 (100)	3936 (99,8)	1167 (99,9)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	3 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,2)	0 (0)	6 (0,2)	1 (0,1)
TOTAL	25 (100)	15 (100)	2687 (100)	719 (100)	1230 (100)	434 (100)	3942 (100)	1168 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2043 wird die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 gezeigt. In der initialen Aufdosierung zeigten sich in der AR101-Gruppe insgesamt 25 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Nachbeobachtung, wobei all diese Ereignisse einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe waren es 15 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion mit dem Schweregrad ≤ 2. Während der Dosissteigerungsphase wurden 2687 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon zeigten 3 Ereignisse den Schweregrad 3. In der Placebo-Gruppe waren es in dieser Phase 719 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, eines mit einem Schweregrad 3. 1230 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der AR101-Gruppe, 3 Ereignisse mit dem Schweregrad 3. 434 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen.

Tabelle 4-2044: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Nachbeobachtung aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Nachbeobachtung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	17 (89,5)	3 (100)	1142 (94,2)	55 (93,2)	121 (82,3)	17 (70,8)	1280 (92,9)	75 (87,2)
Grad 2	2 (10,5)	0 (0)	69 (5,7)	4 (6,8)	24 (16,3)	7 (29,2)	95 (6,9)	11 (12,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)	2 (1,4)	0 (0)	3 (0,2)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	19 (100)	3 (100)	1211 (99,9)	59 (100)	145 (98,6)	24 (100)	1375 (99,8)	86 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)	2 (1,4)	0 (0)	3 (0,2)	0 (0)
TOTAL	19 (100)	3 (100)	1212 (100)	59 (100)	147 (100)	24 (100)	1378 (100)	86 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2044 stellt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dar. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm 19 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Nachbeobachtung festgestellt werden, alle mit einem Schweregrad von ≤ 2. In der Placebo-Gruppe waren es 3 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, ebenfalls mit einem Schweregrad von ≤ 2. In der Dosissteigerungsphase wurden 1212 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Nachbeobachtung im AR101-Arm beobachtet, wovon 1 Ereignis den Schweregrad ≥ 3 aufwies. In der Placebo-Gruppe waren es 59 unerwünschte Ereignisse ohne

allergische Reaktion in dieser Phase, diese wiesen alle einen Schweregrad von ≤ 2 nach. In der Erhaltungsphase wurden 147 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Nachbeobachtung im AR101-Arm festgestellt, 2 mit einem Schweregrad von ≥ 3. 24 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet mit einem Schweregrad von ≤ 2.

Tabelle 4-2045: Anzahl der Probanden mit Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im gesamten Verlauf der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Nachbeobachtung, gesamte Studie		259	105			
	Ja	249 (96,14)	101 (96,19)	-0,0005 (-0,0441-0,0431)	0,9861 (0,3023-3,2168)	0,9995 (0,9553-1,0457)
	Nein	10 (3,86)	4 (3,81)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2045 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 gezeigt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion aufwies. 96,14 % der Patienten mit Nachbeobachtung aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 96,19 %. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-2046: Anzahl der Probanden ohne Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im gesamten Verlauf der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Nachbeobachtung,		113	19			
	Ja	89 (78,76)	14 (73,68)	0,0508 (-0,1504-0,252)	1,3244 (0,4338-4,0437)	1,0689 (0,8036-1,4218)
	Nein	24 (21,24)	5 (26,32)			

gesamte Studie	p*	0,5655	0,008		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2046 stellt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion aufwies. Aus dem AR101-Arm zeigten 78,76 % der Patienten ohne Nachbeobachtung mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion, In der Placebo-Gruppe waren es 73,68 %. Es zeigte sich hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2047: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,148	0,51-2,583	0,7384
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,139	0,07-0,277	<0,0001

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2047 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion dargestellt. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden ($p < 0,0001$).

Tabelle 4-2048: Anzahl der Probanden mit Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Nachbeobachtung, initiale Aufdosierung		259	105			
	Ja	17 (6,56)	8 (7,62)	-0,0106 (-0,0679-0,0468)	0,8518 (0,3559-2,0386)	0,8615 (0,3836-1,9349)
	Nein	242 (93,44)	97 (92,38)			
	p*	0,7183		0,0004		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2048 stellt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierungsphase aufzeigte. 6,56 % der Patienten mit Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe zeigten unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auf. In der Placebo-Gruppe wiesen 7,62 % der Patienten mit Nachbeobachtung mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung auf. Dieser Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant. Es lag hier kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2049: Anzahl der Probanden ohne Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Nachbeobachtung, initiale Aufdosierung		113	19			
	Ja	16 (14,16)	2 (10,53)	0,0363 (-0,1304-0,2031)	1,4021 (0,2953-6,6568)	1,3451 (0,3359-5,386)
	Nein	97 (85,84)	17 (89,47)			
	p*	1		0,0411		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2049 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 gezeigt, bei welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung beobachtet werden konnten. Aus der AR101-Gruppe zeigten 14,16 % der Patienten ohne Nachbeobachtung mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung. In der Placebo-Gruppe konnte bei 10,53 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in dieser Phase ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion beobachtet werden. Ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt konnte hierbei nicht festgestellt werden.

Tabelle 4-2050: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,971	0,457-2,062	0,9391
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	2,15	1,121-4,125	0,0213

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall

Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2050 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Probanden aus der Studie ARC003 mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Aufdosierung. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,0213).

Tabelle 4-2051: Anzahl der Probanden mit Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Nachbeobachtung, Dosissteigerung		259	105			
	Ja	231 (89,19)	89 (84,76)	0,0443 (-0,0296-0,1182)	1,4831 (0,7657-2,8728)	1,0522 (0,9602-1,1531)
	Nein	28 (10,81)	16 (15,24)			
	p*	0,2404		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2051 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase aufzeigte. Während dieser Phase zeigten sich bei 89,19 % der Patienten mit Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC003 auf. In der Placebo-Gruppe war dieser Wert bei 84,76 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hier vor.

Tabelle 4-2052: Anzahl der Probanden ohne Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei		113	19			
	Ja	85 (75,22)	12 (63,16)	0,1206 (-0,0939-	1,7708 (0,6352-	1,191 (0,8315-

den Patienten ohne Nachbeobachtung, Dosissteigerung	Nein	28 (24,78)	7 (36,84)	0,3352)	4,9371)	1,706)
	p*	0,2704		0,0019		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-2052 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase aufwies. 75,22 % der Patienten ohne Nachbeobachtung aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerung, in der Placebo-Gruppe waren es 63,16 % der Patienten ohne Nachbeobachtung. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2053: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,561	0,896-2,722	0,1159
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,354	0,212-0,59	<0,0001
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-2053 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden ($p < 0,0001$).

Tabelle 4-2054: Anzahl der Probanden mit Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Nachbeobachtung, Erhaltungsphase		259	105			
	Ja	205 (79,15)	83 (79,05)	0,001 (-0,0911-0,0932)	1,0062 (0,5762-1,7572)	1,0013 (0,8911-1,1252)
	Nein	54 (20,85)	22 (20,95)			
	p*	0,9825		0,0002		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall						

*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2054 stellt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufwies. 79,15 % der Patienten mit Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase auf. In der Placebo-Gruppe waren es 79,05 % der Patienten mit Nachbeobachtung. Dieser Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-2055: Anzahl der Probanden ohne Nachbeobachtung, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Nachbeobachtung, Erhaltungsphase		113	19			
	Ja	33 (29,2)	8 (42,11)	-0,129 (-0,3539-0,0959)	0,5672 (0,2093-1,537)	0,6936 (0,3805-1,2642)
	Nein	80 (70,8)	11 (57,89)			
	p*	0,2608		0,4315		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2055 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 gezeigt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufwies. 29,2 % der Patienten ohne Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe zeigten in der Erhaltungsphase mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe war der Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung mit mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion bei 42,11 %. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2056: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,879	0,535-1,446	0,6115
Nachbeobachtet in	0,121	0,077-0,19	<0,0001

ARC004 Nein vs. Ja			
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-2056 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 während der Erhaltungsphase bezüglich der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion dar. Es konnte hierbei ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden ($p < 0,0001$).

Tabelle 4-2057: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	23 (92)	13 (86,7)	1984 (73,8)	646 (90,1)	1088 (88,5)	421 (97)	3095 (78,5)	1080 (92,6)
Behandlungs-bedingt	2 (8)	2 (13,3)	703 (26,2)	646 (90,1)	142 (11,5)	13 (3)	847 (21,5)	86 (7,4)
TOTAL	25 (100)	15 (100)	2687 (100)	717 (100)	1230 (100)	434 (100)	3942 (100)	1166 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2057 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dargestellt. In der initialen Aufdosierung wurden 25 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion im AR101-Arm beobachtet, wobei 8 % behandlungsbedingte Ereignisse waren. Im Placebo-Arm waren es insgesamt 15 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, wovon sich 13,3 % als behandlungsbedingt herausstellten. Während der Dosissteigerung zeigten sich 2687 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe, hiervon waren 26,2 % behandlungsbedingt. 717 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, wovon 90,1 % behandlungsbedingt waren. In der Erhaltungsphase wurden 1230 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet, 11,5 % davon behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 434 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in dieser Phase festgestellt, hiervon waren 3 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2058: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	14 (73,7)	3 (100)	420 (34,7)	51 (86,4)	120 (81,6)	22 (91,7)	554 (40,2)	76 (88,4)
Behandlungs-bedingt	5 (26,3)	0 (0)	792 (65,3)	51 (86,4)	27 (18,4)	2 (8,3)	824 (59,8)	10 (11,6)
TOTAL	19 (100)	3 (100)	1212 (100)	59 (100)	147 (100)	24 (100)	1378 (100)	86 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2058 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung auf. Während der initialen Aufdosierung wurden 19 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion im AR101-Arm festgestellt, 26,3 % davon waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe konnten 3 nicht behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in dieser Phase festgestellt werden. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 1212 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion im AR101-Arm, hiervon waren 65,3 % behandlungsbedingt. 59 erwünschte Ereignisse traten in dieser Phase im Placebo-Arm auf, wovon 86,4 % behandlungsbedingt waren. In der Erhaltungsphase wurden 147 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 18,4 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 24 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion festgestellt, hiervon waren 8,3 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2059: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	0 (0)	-	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)
Grad 2	-	-	0 (0)	-	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 3	-	-	1 (100)	-	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	0 (0)	-	1 (100)	1 (100)	1 (50)	1 (100)
≥ 3	-	-	1 (100)	-	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	-	1 (100)	1 (100)	2 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

In der Tabelle 4-2059 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dargestellt. Im AR101-Arm lag in der Dosissteigerungsphase 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion bei einem Patienten mit Nachbeobachtung vor, wovon eines den Schweregrad 3 zeigte. In der Placebo-Gruppe lag kein solches Ereignis bei den Patienten vor. In der Erhaltungsphase lag im AR101-Arm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion mit dem Schweregrad 2 vor, im Placebo-Arm wurde ebenfalls ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion beobachtet, welches den Schweregrad 1 aufwies.

Tabelle 4-2060: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Grad 2	-	-	-	-	2 (66,7)	-	2 (66,7)	-
Grad 3	-	-	-	-	1 (33,3)	-	1 (33,3)	-
Grad 4 oder 5	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	-	-	2 (66,7)	-	2 (66,7)	-
≥ 3	-	-	-	-	1 (33,3)	-	1 (33,3)	-
TOTAL	-	-	-	-	3 (100)	-	3 (100)	-
Quelle: (143)								

ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

Die Tabelle 4-2060 stellt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dar. In der Erhaltungsphase wurden 3 derartige Ereignisse im AR101-Arm beobachtet, 1 mit dem Schweregrad 3.

Tabelle 4-2061: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	-	1 (100)	1 (100)	2 (100)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	-	1 (100)	1 (100)	2 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2061 ist die Anzahl der behandlungsbedingten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgezeigt. 1 nicht behandlungsbedingtes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion

wurde während der Dosissteigerungsphase in der AR101-Gruppe beobachte. In der Erhaltungsphase wurde jeweils ein nicht behandlungsbedingtes, schwerwiegendes, unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im AR101-Arm und Placebo-Arm festgestellt.

Tabelle 4-2062: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	-	-	3 (100)		3 (100)	
Behandlungs-bedingt	-	-	-	-	1 (25)	-	3 (50)	-
TOTAL	-	-	-	-	3 (100)		3 (100)	
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2062 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten, schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004. In der Erhaltungsphase zeigten sich 3 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe, davon eines behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe konnte kein Ereignis festgestellt werden.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-2063: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	22 (88)	11 (84,6)	1776 (86,8)	414 (89)	661 (82,9)	174 (76)	2459 (85,8)	599 (84,7)
Grad 2	3 (12)	2 (15,4)	268 (13,1)	50 (10,8)	131 (16,4)	55 (24)	402 (14)	107 (15,1)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0,2)	5 (0,6)	0 (0)	6 (0,2)	1 (0,1)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	25 (100)	13 (100)	2044 (100)	464 (99,8)	792 (99,4)	229 (100)	2861 (99,8)	706 (99,9)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0,2)	5 (0,6)	0 (0)	6 (0,2)	1 (0,1)
TOTAL	25 (100)	13 (100)	2045 (100)	465 (100)	797 (100)	229 (100)	2867 (100)	707 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2063 wird die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003 gezeigt. In der initialen Aufdosierung zeigten sich in der AR101-Gruppe 25 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma, alle Ereignisse wiesen einen Schweregrad von ≤ 2 auf. In der Placebo-Gruppe waren es 13 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion mit dem Schweregrad ≤ 2. Während der Dosissteigerungsphase wurden 2045 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma im AR101-Arm beobachtet, 1 Ereignis wies hierbei den Schweregrad 3 auf. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 465 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, einer mit dem Schweregrad 3. 797 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe, 5 davon mit dem Schweregrad 3. 229 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase festgestellt, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2 zeigten.

Tabelle 4-2064: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	19 (100)	5 (100)	1717 (92,6)	286 (91,4)	535 (92,2)	203 (88,6)	2271 (92,6)	494 (90,3)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	134 (7,2)	27 (8,6)	45 (7,8)	26 (11,4)	179 (7,3)	53 (9,7)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	3 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	19 (100)	5 (100)	1851 (99,8)	313 (100)	580 (100)	229 (100)	2450 (99,9)	547 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	3 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0,1)	0 (0)
TOTAL	19 (100)	5 (100)	1854 (100)	313 (100)	580 (100)	229 (100)	2453 (100)	547 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2064 stellt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003 dar. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm 19 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma festgestellt werden, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten. In der Placebo-Gruppe waren es 5 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, ebenfalls mit einem Schweregrad von ≤ 2. In der Dosissteigerungsphase wurden 1854 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 3 Ereignisse den Schweregrad ≥ 3 zeigten. In der Placebo-Gruppe waren es 313 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in dieser Phase, diese wiesen alle einen Schweregrad von ≤ 2 auf. In der Erhaltungsphase wurden 580 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe festgestellt, alle davon mit einem Schweregrad von ≤ 2. 229 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion wurden in der Placebo-Gruppe mit einem Schweregrad von ≤ 2 in dieser Phase beobachtet.

Tabelle 4-2065: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im gesamten Verlauf der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma, gesamte Studie		198	65			
	Ja	178 (89,9)	62 (95,38)	-0,0549 (-0,134-0,0243)	0,4306 (0,1237-1,4993)	0,9425 (0,8779-1,0118)
	Nein	20 (10,1)	3 (4,62)			
	p*	0,1743		0,0013		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2065 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 mit Asthma gezeigt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion aufwies. 89,69 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 95,38 %. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-2066: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im gesamten Verlauf der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma, gesamte Studie		174	59			
	Ja	160 (91,95)	53 (89,83)	0,0212 (-0,0615-0,1039)	1,2938 (0,4733-3,5365)	1,0236 (0,9295-1,1273)
	Nein	14 (8,05)	6 (10,17)			
	p*	0,6148		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2066 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 ohne Asthma, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion aufwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 91,95 % der Patienten ohne Asthma mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe waren es 89,83 %. Es zeigte sich hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2067: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,778	0,362-1,672	0,5203
Asthma Nein vs. Ja	1,019	0,544-1,908	0,9527
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-2067 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Asthma in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9527).

Tabelle 4-2068: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma, initiale Aufdosierung		198	65			
	Ja	18 (9,09)	7 (10,77)	-0,0168 (-0,099- 0,0654)	0,8286 (0,3296- 2,0829)	0,8442 (0,3693- 1,9298)
	Nein	180 (90,91)	58 (89,23)			
	p*	0,6889		0,0078		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-2068 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 mit Asthma, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierungsphase darstellte. 9,09 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe zeigten sich bei 10,77 % der Patienten mit Asthma mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hier vor.

Tabelle 4-2069: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma, initiale Aufdosierung		174	59			
	Ja	15 (8,62)	3 (5,08)	0,0354 (-0,0435-0,1142)	1,761 (0,4914-6,3113)	1,6954 (0,5087-5,651)
	Nein	159 (91,38)	56 (94,92)			
	p*	0,5732		0,0005		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-2069 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 ohne Asthma gezeigt, bei welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung beobachtet werden konnte. Aus der AR101-Gruppe zeigten 8,62 % der Patienten ohne Asthma mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung. In der Placebo-Gruppe konnte bei 5,08 % der Patienten ohne Asthma in dieser Phase mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion beobachtet werden. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2070: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,108	0,529-2,32	0,7859
Asthma Nein vs. Ja	0,797	0,423-1,502	0,4838
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-2070 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Asthma in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung dar. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,4838).

Tabelle 4-2071: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma, Dosissteigerung		198	65			
	Ja	170 (85,86)	53 (81,54)	0,0432 (-0,0574-0,1438)	1,3747 (0,6538-2,8905)	1,053 (0,9258-1,1977)
	Nein	28 (14,14)	12 (18,46)			
	p*	0,4		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2071 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 mit Asthma dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase zeigte. Während der Dosissteigerungsphase zeigte sich bei 85,56 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC003. Im Placebo-Arm war dieser Wert bei 81,54 %. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2072: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma, Dosissteigerung		174	59			
	Ja	146 (83,91)	48 (81,36)	0,0255 (-0,0847-0,1358)	1,1949 (0,5533-2,5806)	1,0314 (0,8981-1,1845)
	Nein	28 (16,09)	11 (18,64)			
	p*	0,65		0,0002		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2072 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 ohne Asthma auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase aufwies. 83,91 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe wiesen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der

Dosissteigerung auf, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 81,36 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2073: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,284	0,752-2,192	0,3595
Asthma Nein vs. Ja	0,894	0,552-1,446	0,6468

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2073 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Asthma während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,6468).

Tabelle 4-2074: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma, Erhaltungsphase		198	65			
	Ja	120 (60,61)	47 (72,31)	-0,117 (-0,2519-0,0179)	0,5892 (0,319-1,0882)	0,8382 (0,6947-1,0113)
	Nein	78 (39,39)	18 (27,69)			
	p*	0,0891		0,3039		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2074 stellt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 mit Asthma dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufzeigte. 60,61 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm wiesen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase auf. In der Placebo-Gruppe waren es in dieser Phase 72,31 % der Patienten mit Asthma. Dieser Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-2075: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma, Erhaltungsphase		174	59			
	Ja	118 (67,82)	44 (74,58)	-0,0676 (-0,2035-0,0683)	0,7183 (0,3688-1,3993)	0,9094 (0,759-1,0895)
	Nein	56 (32,18)	15 (25,42)			
	p*	0,3296		0,0964		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2075 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC003 ohne Asthma gezeigt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufwies. 67,82 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten in der Erhaltungsphase mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe war dieser Anteil bei 74,58 %. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2076: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,644	0,41-1,013	0,0567
Asthma Nein vs. Ja	1,311	0,899-1,91	0,159

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2076 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Asthma während der Erhaltungsphase bezüglich der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion. Es konnte hierbei ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,159).

Tabelle 4-2077: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	22 (88)	11 (84,6)	1254 (61,3)	416 (89,8)	703 (88,2)	221 (96,5)	1979 (69)	648 (91,9)
Behandlungs-bedingt	3 (12)	2 (15,4)	791 (38,7)	416 (89,8)	94 (11,8)	8 (3,5)	888 (31)	57 (8,1)
TOTAL	25 (100)	13 (100)	2045 (100)	463 (100)	797 (100)	229 (100)	2867 (100)	705 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2077 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma dargestellt. In der initialen Aufdosierung wurden 25 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion im AR101-Arm beobachtet, wobei sich 12 % als behandlungsbedingte Ereignisse herausstellten. Im Placebo-Arm waren es insgesamt 13 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, wovon 15,4 % behandlungsbedingt waren. Während der Dosissteigerung zeigten sich 2045 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe, hiervon waren 38,7 % behandlungsbedingt. 463 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion traten in der Placebo-Gruppe in dieser Phase auf, wovon 89,8 % behandlungsbedingt waren. In der Erhaltungsphase wurden 797 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet, 11,8 % davon behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 229 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in dieser Phase festgestellt, hiervon waren 3,5 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2078: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	15 (78,9)	5 (100)	1150 (62)	281 (89,8)	505 (87,1)	222 (96,9)	1670 (68,1)	508 (92,9)
Behandlungs-bedingt	4 (21,1)	0 (0)	704 (38)	281 (89,8)	75 (12,9)	7 (3,1)	783 (31,9)	39 (7,1)
TOTAL	19 (100)	5 (100)	1854 (100)	313 (100)	580 (100)	229 (100)	2453 (100)	547 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2078 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma. Während der initialen Aufdosierung wurden 19 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion im

AR101-Arm festgestellt, 21,1 % hiervon waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe konnten 5 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in dieser Phase festgestellt werden, 84,2 % davon behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 1854 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion im AR101-Arm, hiervon waren 38 % behandlungsbedingt. 313 erwünschte Ereignisse traten in dieser Phase im Placebo-Arm auf, wovon 89,8 % behandlungsbedingt waren. In der Erhaltungsphase wurden 580 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 12,9 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 229 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion festgestellt, hiervon waren 3,1 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2079: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	0 (0)	-	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)
Grad 2	-	-	0 (0)	-	1 (50)	0 (0)	2 (66,7)	0 (0)
Grad 3	-	-	1 (100)	-	1 (50)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	0 (0)	-	2 (100)	1 (100)	2 (66,7)	1 (100)
≥ 3	-	-	1 (100)	-	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	-	2 (100)	1 (100)	3 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2079 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma dargestellt. Im AR101-Arm lag in der Dosissteigerungsphase 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion bei einem Patienten mit Asthma vor mit dem Schweregrad 3. In der Placebo-Gruppe lag kein solches Ereignis bei den Patienten vor. In der Erhaltungsphase lagen im AR101-Arm 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, eines mit dem Schweregrad 3 vor. Im Placebo-Arm ebenfalls ein solches Ereignis mit Schweregrad 1 nachgewiesen.

Tabelle 4-2080: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Grad 2	-	-	-	-	1 (50)	-	1 (50)	-
Grad 3	-	-	-	-	1 (50)	-	1 (50)	-
Grad 4 oder 5	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	-	-	1 (50)	-	1 (50)	-
≥ 3	-	-	-	-	1 (50)	-	1 (50)	-
TOTAL	-	-	-	-	2 (100)	-	2 (100)	-
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2080 stellt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma dar. In der Erhaltungsphase wurden 2 derartige Ereignisse im AR101-Arm beobachtet, eines mit dem Schweregrad 3.

Tabelle 4-2081: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Asthma

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	-	-	2 (100)	-	2 (100)	
Behandlungs-bedingt	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	-	-	2 (100)	-	2 (100)	
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2081 ist die Anzahl der behandlungsbedingten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma aufgezeigt. In der Erhaltungsphase wurden 2 nicht behandlungsbedingte, schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion im AR101-Arm festgestellt.

Tabelle 4-2082: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Asthma

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	2 (100)	2 (100)	1 (100)	3 (100)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	2 (100)	2 (100)	1 (100)	3 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2082 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten, schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma. Während der Dosissteigerung wurde 1 nicht behandlungsbedingtes, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im AR101-Arm nachgewiesen. Die Placebo-Gruppe zeigte hier 2 solcher Ereignisse auf. In der Erhaltungsphase zeigten sich 2 nicht behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe. In der Placebo-Gruppe konnte ein solches Ereignis, welches nicht behandlungsbedingt war, festgestellt werden.

Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) in der Studie ARC004

→Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)

Tabelle 4-2083: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
4 - 11	Kohorte 1	Kohorte 3A
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	453 (89)	428 (92)
Grad 2	53 (10,4)	37 (8)
Grad 3	3 (0,6)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	506 (99,4)	465 (100)
≥ 3	3 (0,6)	0 (0)
TOTAL	509 (100)	465 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2083 zeigt die Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004. In der Kohorte 1 lagen 509 unerwünschte Ereignisse vor, 3 davon mit dem Schweregrad 3. In der Kohorte 3A waren es 465 unerwünschte Ereignisse, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2084: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
12 - 17	Kohorte 1	Kohorte 3A
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	404 (90,8)	80 (90,9)
Grad 2	40 (9)	8 (9,1)
Grad 3	1 (0,2)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)

≤ 2	444 (99,8)	88 (100)
≥ 3	1 (0,2)	0 (0)
TOTAL	445 (100)	88 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2084 wird die Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 lagen hier 445 unerwünschte Ereignisse vor, wovon eines den Schweregrad 3 zeigte. In der Kohorte 3A waren es 88 unerwünschte Ereignisse, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2085: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschtes Ereignis, gesamte Studie		63	22
	Ja	52 (82,5)	20 (90,9)
	Nein	11 (17,5)	2 (9,1)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-329 zeigt den Anteil der Probanden der Studie ARC004 zwischen 4 - 11 Jahren, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat. Bei 82,5 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Kohorte 1 wurde in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis festgestellt. In der Kohorte 3A lag dieser Wert bei 90,9 %.

Tabelle 4-2086: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschtes Ereignis, gesamte Studie		46	9
	Ja	38 (82,6)	7 (77,8)
	Nein	8 (17,4)	2 (22,2)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-2086 wird der Anteil der Probanden der Studie ARC004 zwischen 12 - 17 Jahren, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat, dargestellt. 82,6 %

der Patienten aus der Kohorte 1 erlitten in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis. In der Kohorte 3A lag dieser Wert bei 77,8 %.

Tabelle 4-2087: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte	
4 - 11 Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	409 (80,4)	340 (73,1)
Behandlungs-bedingt	100 (19,6)	125 (26,9)
TOTAL	509 (100)	465 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2087 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 wurden 509 unerwünschte Ereignisse festgestellt, davon 19,6 % behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren 465 unerwünschte Ereignisse nachgewiesen, davon 26,9 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2088: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte	
12 - 17	Kohorte 1	Kohorte 3A
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	129 (29)	66 (75)
Behandlungs-bedingt	316 (71)	22 (25)
TOTAL	445 (100)	88 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2088 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004. 445 unerwünschte Ereignisse wurden in der Kohorte 1 nachgewiesen, 71 % waren behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren es 88 unerwünschte Ereignisse, 25 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2089: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC004

	Kohorte	
4 - 11	Kohorte 1	Kohorte 3A
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-
Grad 2	1 (50)	0 (0)
Grad 3	1 (50)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (50)	0 (0)
≥ 3	1 (50)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2089 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 dargestellt. Es lagen in der Kohorte 1 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse vor, beide stellten sich als nicht behandlungsbedingt heraus (s. Tabelle 4-376). In der Altersgruppe 12 - 17 Jahre lagen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vor.

Tabelle 4-2090: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte	
4 - 11	Kohorte 1	Kohorte 3A
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs bedingt	2 (100)	0 (0)
Behandlungs bedingt	0 (0)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)
Quelle: (144)		

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-2091: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Weiblich	Kohorte 1	Kohorte 3A
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	399 (85,6)	263 (88,6)
Grad 2	65 (13,9)	34 (11,4)
Grad 3	2 (0,4)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	464 (99,6)	297 (100)
≥ 3	2 (0,4)	0 (0)
TOTAL	466 (100)	297 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2091 zeigt die Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004 auf. In der Kohorte 1 lagen 466 unerwünschte Ereignisse vor, 2 mit dem Schweregrad 3. In der Kohorte 3A waren es 297 unerwünschte Ereignisse mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2092: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Männlich	Kohorte 1	Kohorte 3A
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	458 (93,9)	245 (95,7)
Grad 2	28 (5,7)	11 (4,3)
Grad 3	2 (0,4)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	486 (99,6)	256 (100)
≥ 3	2 (0,4)	0 (0)
TOTAL	488 (100)	256 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2092 wird die Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004 aufgezeigt. In der Kohorte 1 lagen hier 488 unerwünschte Ereignisse vor, wovon 2 den Schweregrad 3 zeigten. In der Kohorte 3A waren es 256 unerwünschte Ereignisse mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2093: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschtes Ereignis, gesamte Studie		52	14
	Ja	43 (82,7)	12 (85,7)
	Nein	9 (17,3)	2 (14,3)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-2093 zeigt den Anteil der weiblichen Probanden der Studie ARC004, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat. Bei 82,7 % der weiblichen Patienten aus der Kohorte 1 wurde in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis festgestellt. In der Kohorte 3A lag dieser Anteil bei 85,7 %.

Tabelle 4-2094: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschtes Ereignis, gesamte Studie		57	17
	Ja	47 (82,5)	15 (88,2)
	Nein	10 (17,5)	2 (11,8)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-2094 wird der Anteil der männlichen Probanden der Studie ARC004, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat, dargestellt. 82,5 % der männlichen Patienten aus der Kohorte 1 erlitten in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis. In der Kohorte 3A lag dieser Wert bei 88,2 %.

Tabelle 4-2095: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Weiblich Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	330 (70,8)	178 (59,9)
Behandlungs-bedingt	136 (29,2)	119 (40,1)
TOTAL	466 (100)	297 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2095 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 wurden 466 unerwünschte Ereignisse nachgewiesen, davon 29,2 % behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren 297 unerwünschte Ereignisse zu beobachten, davon 40,1 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2096: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse den männlichen Patienten aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Männlich Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	208 (42,6)	228 (89,1)
Behandlungs-bedingt	280 (57,4)	28 (10,9)
TOTAL	488 (100)	256 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2096 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004. 488 unerwünschte Ereignisse traten in der Kohorte 1 auf, 57,4 % davon behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren 256 unerwünschte Ereignisse zu beobachten, 10,09 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2097: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC004

	Kohorte	
Männlich Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	-	-
Grad 2	1 (50)	0 (0)
Grad 3	1 (50)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (50)	0 (0)
≥ 3	1 (50)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2097 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004 dargestellt. Es lagen in der Kohorte 1 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse vor, beide waren nicht behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-2098). Bei den weiblichen Patienten lagen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vor.

Tabelle 4-2098: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004

	Kohorten	
Männlich Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	2 (100)	0 (0)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)
Quelle: (144)		

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-2099: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Mit Asthma Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	420 (90,1)	206 (95,8)
Grad 2	46 (9,9)	9 (4,2)
Grad 3	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	466 (100)	215 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)
TOTAL	466 (100)	215 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2099 zeigt die Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004. In der Kohorte 1 lagen 466 unerwünschte Ereignisse vor, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. In der Kohorte 3A waren es 215 unerwünschte Ereignisse, ebenfalls alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2100: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Ohne Asthma Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	437 (89,5)	302 (89,3)
Grad 2	47 (9,6)	36 (10,7)
Grad 3	4 (0,8)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	484 (99,2)	338 (100)
≥ 3	4 (0,8)	0 (0)
TOTAL	488 (100)	338 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2100 wird die Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 lagen hier 48 unerwünschte Ereignisse vor, 4 davon mit dem Schweregrad 3. In der Kohorte 3A waren es 338 unerwünschte Ereignisse, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2101: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschtes Ereignis, gesamte Studie		47	14
	Ja	42 (89,4)	14 (100)
	Nein	5 (10,6)	0 (0)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-2101 zeigt den Anteil der Probanden der Studie ARC004 mit Asthma, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat. Bei 89,4 % der Patienten mit Asthma aus der Kohorte 1 wurde in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis festgestellt. In der Kohorte 3A zeigten alle 14 Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 4-2102: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschtes Ereignis, gesamte Studie		62	17
	Ja	48 (77,4)	13 (76,5)
	Nein	14 (22,6)	4 (23,5)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-2102 wird der Anteil der Probanden ohne Asthma der Studie ARC004, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat, dargestellt. 77,4 % der Patienten aus der Kohorte 1 erlitten in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis. In der Kohorte 3A zeigten 76,5 % der Patienten mit Asthma mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf.

Tabelle 4-2103: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Mit Asthma Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	307 (65,9)	110 (51,2)
Behandlungs-bedingt	159 (34,1)	105 (48,8)
TOTAL	466 (100)	215 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2103 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 wurden 466 unerwünschte Ereignisse festgestellt, davon 34,1 % behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren 215 unerwünschte Ereignisse nachgewiesen, davon 48,8 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2104: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Ohne Asthma Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	231 (47,3)	296 (87,6)
Behandlungs-bedingt	257 (52,7)	42 (12,4)
TOTAL	488 (100)	338 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2104 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004. 488 unerwünschte Ereignisse wurden in der Kohorte 1 nachgewiesen, 52,7 % waren behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren es 338 unerwünschte Ereignisse, 12,4 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2105: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC004

	Kohorte	
Ohne Asthma Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	-	-
Grad 2	1 (50)	0 (0)
Grad 3	1 (50)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (50)	0 (0)
≥ 3	1 (50)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2105 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004 dargestellt. Es lagen in der Kohorte 1 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse vor, beide stellten sich als nicht behandlungsbedingt heraus (s. Tabelle 4-376). Bei den Patienten mit Asthma konnten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet werden.

Tabelle 4-2106: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Ohne Asthma Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	2 (100)	0 (0)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)
Quelle: (144)		

Studienabbrüche in der Studie ARC004

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-2107 Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, die die Studie ARC004 insgesamt abbrachen

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Studienabbrüche bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, gesamte Studie		63	22
	Ja	2 (3,17)	1 (4,55)
	Nein	61 (96,83)	21 (95,45)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-331 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren der Studie ARC004, welcher die Studie insgesamt abbrach. 2 Patienten (3,17 %) zwischen 4 - 11 Jahren aus der Kohorte 1 brachen die Studie insgesamt ab. Aus der Kohorte 3A brach ein Patient (4,55 %) zwischen 4 - 11 Jahren die Studie vorzeitig ab.

Tabelle 4-2108 Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, die die Studie ARC004 insgesamt abbrachen

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Studienabbrüche bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, gesamte Studie		46	9
	Ja	1 (2,17)	0 (0)
	Nein	45 (97,83)	9 (100)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-2108 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004, welcher die Studie insgesamt abbrach. Ein Patient zwischen 12 - 17 Jahren aus der Kohorte 1 brach die Studie insgesamt ab. Kein Patient aus der Kohorte 3A zwischen 12 - 17 Jahren brach die Studie vorzeitig ab.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-2109 Anzahl der weiblichen Probanden, die die Studie ARC004 insgesamt abbrachen

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Studienabbrüche bei den weiblichen Patienten, gesamte Studie		52	14
	Ja	3 (5,77)	0 (0)
	Nein	49 (94,23)	14 (100)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-2109 zeigt den Anteil der weiblichen Probanden der Studie ARC004, welcher die Studie insgesamt abbrach. 5,77 % der weiblichen Patienten aus der Kohorte 1 brachen die Studie insgesamt ab. Aus der Kohorte 3A brach keine weibliche Patientin die Studie vorzeitig ab.

Tabelle 4-2110 Anzahl der männlichen Probanden, die die Studie ARC004 insgesamt abbrachen

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Studienabbrüche bei den männlichen Patienten, gesamte Studie		57	17
	Ja	0 (0)	1 (5,88)
	Nein	57 (100)	16 (84,12)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-2110 zeigt den Anteil der männlichen Probanden aus der Studie ARC004, welcher die Studie insgesamt abbrach. Ein männlicher Patient aus der Kohorte 3A brach vorzeitig die Studie insgesamt ab.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-2111 Anzahl der Probanden mit Asthma, die die Studie ARC004 insgesamt abbrachen

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Studienabbrüche bei den Patienten mit Asthma, gesamte Studie		47	14
	Ja	1 (2,13)	1 (7,14)
	Nein	46 (97,87)	13 (92,86)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-2111 zeigt den Anteil der Probanden mit Asthma der Studie ARC004, welcher die Studie abbrach. Ein Patient mit Asthma (2,13 %) aus der Kohorte 1 brach die Studie insgesamt ab. Aus der Kohorte 3A brach ebenfalls ein Patient mit Asthma die Studie vorzeitig ab.

Tabelle 4-2112 Anzahl der Probanden ohne Asthma, die die Studie ARC004 insgesamt abbrachen

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Studienabbrüche bei den Patienten ohne Asthma, gesamte Studie		62	17
	Ja	2 (3,23)	0 (0)
	Nein	60 (96,77)	17 (100)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-2112 zeigt den Anteil der Probanden ohne Asthma der Studie ARC004, welcher die Studie abbrach. 3,23 % der Patienten ohne Asthma aus der Kohorte 1 brachen die Studie insgesamt ab. Aus der Kohorte 3A brach kein Patient die Studie ab.

Nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse in der Studie ARC004

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-2113: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
4 - 11 Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	369 (89,8)	371 (92,1)
Grad 2	40 (9,7)	32 (7,9)
Grad 3	2 (0,5)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	409 (99,5)	403 (100)
≥ 3	2 (0,5)	0 (0)
TOTAL	411 (100)	403 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2113 zeigt die Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004. In der Kohorte 1 lagen 411 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion vor, 2 mit dem Schweregrad 3. In der Kohorte 3A waren es 403 unerwünschte Ereignisse, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2114: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
12 - 17 Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	96 (79,3)	64 (97)
Grad 2	25 (20,7)	2 (3)
Grad 3	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	121 (100)	66 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)
TOTAL	121 (100)	66 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2114 wird die Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 lagen hier 121 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion vor, alle mit dem Schweregrad von ≤ 2. In der Kohorte 3A waren es 66 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, ebenfalls alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2115: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion, gesamte Studie		63	22
	Ja	49 (77,8)	18 (81,8)
	Nein	14 (22,2)	4 (18,2)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-2115 zeigt den Anteil der Probanden der Studie ARC004 zwischen 4 - 11 Jahren, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion auftrat. Bei 82,5 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Kohorte 1 wurde in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion festgestellt. In der Kohorte 3A lag dieser Wert bei 90,9 %.

Tabelle 4-2116: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion, gesamte Studie		46	9
	Ja	32 (69,6)	6 (66,7)
	Nein	14 (30,4)	3 (33,3)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-2116 wird der Anteil der Probanden der Studie ARC004 zwischen 12 - 17 Jahren, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion auftrat, gezeigt. 69,6 % der Patienten aus der Kohorte 1 erlitten in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Kohorte 3A lag dieser Wert bei 66,7 %.

Tabelle 4-2117: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte	
4 - 11 Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	388 (94,4)	327 (81,1)
Behandlungs-bedingt	23 (5,6)	76 (18,9)
TOTAL	411 (100)	403 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2117 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 wurden 411 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion festgestellt, davon 5,6 % behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren 403 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion nachgewiesen, davon 18,9 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2118: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte	
12 - 17 Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	112 (92,6)	64 (97)
Behandlungs-bedingt	9 (7,4)	2 (3)
TOTAL	121 (100)	66 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2118 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004. 121 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion wurden in der Kohorte 1 nachgewiesen, 7,4 % waren behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren es 66 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, 3 % davon behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2119: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC004

	Kohorte	
4 - 11 Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	-	-
Grad 2	1 (50)	0 (0)
Grad 3	1 (50)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (50)	0 (0)
≥ 3	1 (50)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2119 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 dargestellt. Es lagen in der Kohorte 1 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion vor, beide waren nicht behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-2120). In der Altersgruppe 12 - 17 Jahre lagen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion vor.

Tabelle 4-2120: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte	
4 - 11 Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	2 (100)	0 (0)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)
Quelle: (144)		

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-2121: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Weiblich Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	277 (85,8)	214 (88,1)
Grad 2	46 (14,2)	29 (11,9)
Grad 3	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	323 (100)	243 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)
TOTAL	323 (100)	243 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2121 zeigt die Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004 auf. In der Kohorte 1 lagen 4323 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion vor, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. In der Kohorte 3A waren es 243 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2122: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Männlich Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	188 (90)	221 (97,8)
Grad 2	19 (9,1)	5 (2,2)
Grad 3	2 (1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	207 (99)	226 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)
TOTAL	209 (100)	226 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2122 wird die Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004 aufgezeigt. In der Kohorte 1 lagen hier 209 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion vor, wovon 2 den Schweregrad 3 zeigten. In der Kohorte 3A waren es 226 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2123: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion, gesamte Studie		52	14
	Ja	41 (78,8)	12 (85,7)
	Nein	11 (21,2)	2 (14,3)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-2123 zeigt den Anteil der weiblichen Probanden der Studie ARC004, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion auftrat. Bei 78,8 % der weiblichen Patienten aus der Kohorte 1 wurde in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion festgestellt. In der Kohorte 3A lag dieser Anteil bei 85,7 %.

Tabelle 4-2124: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion, gesamte Studie		57	17
	Ja	40 (70,2)	12 (70,6)
	Nein	17 (29,8)	5 (29,4)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-2124 wird der Anteil der männlichen Probanden der Studie ARC004, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion auftrat, dargestellt. 70,2 % der männlichen Patienten aus der Kohorte 1 erlitten in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Kohorte 3A lag dieser Wert bei 70,6 %.

Tabelle 4-2125: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Weiblich Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	301 (93,2)	171 (70,4)
Behandlungs-bedingt	22 (6,8)	72 (29,6)
TOTAL	323 (100)	243 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2125 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 wurden 323 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion nachgewiesen, davon 6,8 % behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren 243 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion zu beobachten, davon 29,6 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2126: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion den männlichen Patienten aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Männlich Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	199 (95,2)	220 (97,3)
Behandlungs-bedingt	10 (4,8)	6 (2,7)
TOTAL	209 (100)	226 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2126 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion, bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004. 209 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion traten in der Kohorte 1 auf, 4,8 % davon behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren 226 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion zu beobachten, 2,7 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2127: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC004

	Kohorte	
Männlich Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	-	-
Grad 2	1 (50)	0 (0)
Grad 3	1 (50)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (50)	0 (0)
≥ 3	1 (50)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2127 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004 dargestellt. Es lagen in der Kohorte 1 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion vor, beide waren nicht behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-2128). Bei den weiblichen Patienten lagen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion vor.

Tabelle 4-2128: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004

	Kohorten	
Männlich Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungsbedingt	2 (100)	0 (0)
Behandlungsbedingt	0 (0)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)
Quelle: (144)		

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-2129: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Mit Asthma Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	273 (89,5)	176 (96,2)
Grad 2	32 (10,5)	7 (3,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	305 (100)	183 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)
TOTAL	305 (100)	183 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2129 zeigt die Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004. In der Kohorte 1 lagen 305 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion vor, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. In der Kohorte 3A waren es 183 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, ebenfalls alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2130: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Ohne Asthma Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	192 (84,6)	259 (90,6)
Grad 2	33 (14,5)	27 (9,4)
Grad 3	2 (0,9)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	225 (99,1)	286 (100)
≥ 3	2 (0,9)	0 (0)
TOTAL	227 (100)	286 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2130 wird die Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 lagen hier 227 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion vor, 2 davon mit dem Schweregrad 3. In der Kohorte 3A waren es 286 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2131: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion, gesamte Studie		47	14
	Ja	37 (78,7)	12 (85,7)
	Nein	10 (21,3)	2 (14,3)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-2131 zeigt den Anteil der Probanden der Studie ARC004 mit Asthma, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion auftrat. Bei 78,7 % der Patienten mit Asthma aus der Kohorte 1 wurde in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion festgestellt. In der Kohorte 3A lag dieser Wert bei 85,7 %.

Tabelle 4-2132: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion, gesamte Studie		62	17
	Ja	44 (71)	12 (70,6)
	Nein	18 (29)	5 (29,4)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-2132 wird der Anteil der Probanden ohne Asthma der Studie ARC004, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion auftrat, dargestellt. 71 % der Patienten aus der Kohorte 1 erlitten in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Kohorte 3A zeigten 70,6 % der Patienten ohne Asthma mindestens ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion auf.

Tabelle 4-2133: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Mit Asthma Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	295 (96,7)	109 (59,6)
Behandlungs-bedingt	10 (3,3)	74 (40,4)
TOTAL	305 (100)	183 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2133 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 wurden 305 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion festgestellt, davon 3,3 % behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren 183 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion nachgewiesen, davon 40,4 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2134: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Ohne Asthma Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	205 (90,3)	282 (98,6)
Behandlungs-bedingt	22 (9,7)	4 (1,4)
TOTAL	227 (100)	286 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2134 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004. 227 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion wurden in der Kohorte 1 nachgewiesen, 9,7 % waren behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren es 286 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, 1,4 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2135: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC004

	Kohorte	
Ohne Asthma Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	-	-
Grad 2	1 (50)	0 (0)
Grad 3	1 (50)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (50)	0 (0)
≥ 3	1 (50)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2135 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004 dargestellt. Es lagen in der Kohorte 1 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion vor, beide stellten sich als nicht behandlungsbedingt heraus (s. Tabelle 4-2136). Bei den

Patienten mit Asthma konnten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet werden.

Tabelle 4-2136: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Ohne Asthma Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	2 (100)	0 (0)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)
Quelle: (144)		

Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen in der Studie ARC010

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-2137: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	164 (91,6)	20 (100)	3115 (96)	570 (94,4)	639 (97,4)	127 (98,4)	3918 (96,1)	717 (95,2)
Grad 2	15 (8,4)	0 (0)	127 (3,9)	34 (5,6)	17 (2,6)	2 (1,6)	159 (3,9)	36 (4,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	179 (100)	20 (100)	3242 (99,9)	604 (100)	656 (100)	129 (100)	4077 (100)	753 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	0 (0)
TOTAL	179 (100)	20 (100)	3244 (100)	604 (100)	656 (100)	129 (100)	4079 (100)	753 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2137 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 dargestellt. In der initialen Aufdosierung

konnten in der AR101-Gruppe insgesamt 179 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren beobachtet werden, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe waren es 20 unerwünschte Ereignisse, ebenfalls mit einem Schweregrad ≤ 2. Während der Dosissteigerungsphase wurden 3244 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im AR101-Arm beobachtet, wovon 2 den Schweregrad 3 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 604 unerwünschte Ereignisse. 656 unerwünschte Ereignisse zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. 129 unerwünschte Ereignisse wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-2138: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	54 (93,1)	9 (100)	1876 (96,5)	172 (95)	696 (97,8)	46 (93,9)	2626 (96,8)	227 (95)
Grad 2	4 (6,9)	0 (0)	68 (3,5)	9 (5)	16 (2,2)	3 (6,1)	88 (3,2)	12 (5)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	58 (100)	9 (100)	1944 (100)	181 (100)	712 (100)	49 (100)	2714 (100)	239 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	58 (100)	9 (100)	1944 (100)	181 (100)	712 (100)	49 (100)	2714 (100)	239 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2138 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm insgesamt 58 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren festgestellt werden. In der Placebo-Gruppe waren es 9 unerwünschte Ereignisse. In der Dosissteigerungsphase wurden 1944 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 181 unerwünschte Ereignisse. 737 unerwünschte Ereignisse zeigten sich bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe. 52 unerwünschte Ereignisse wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet. Alle unerwünschten Ereignisse zeigten den Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2139: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, gesamte Studie		97	30			
	Ja	96 (98,97)	29 (96,67)	0,023 (-0,028-0,074)	3,3103 (0,2007-54,5873)	1,0238 (0,9551-1,0975)
	Nein	1 (1,03)	1 (3,33)			
	p*	0,4181		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2139 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC010 aufwies. 98,97 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe waren es 96,67 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2140: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, gesamte Studie		35	13			
	Ja	34 (97,14)	13 (100)	-0,0286 (-0,1195-0,0624)	-	0,9714 (0,9178-1,0282)
	Nein	1 (2,86)	0 (0)			
	p*	1		0,0221		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2140 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC010 zeigte. Aus der AR101-Gruppe zeigten 97,14 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe wurde dies bei allen Patienten beobachtet. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2141: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,532	0,135-17,36	0,7307
Alter 12-17 vs. 4-11	0,764	0,067-8,65	0,828
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-2141 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,828).

Tabelle 4-2142: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren; initiale Aufdosierung		97	30			
	Ja	48 (49,48)	8 (26,67)	0,2282 (0,0249- 0,4315)	2,6939 (1,0933- 6,6377)	1,8557 (0,9917- 3,4722)
	Nein	49 (50,52)	22 (73,33)			
	p*	0,0278		0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-2142 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierungsphase in der Studie ARC010 aufzeigte. 49,48 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC010 auf. In der Placebo-Gruppe war dieser Anteil bei 26,67 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-2143: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren; initiale Aufdosierung		35	13			
	Ja	14 (40)	6 (46,15)	-0,0615 (-0,3754-0,2523)	0,7778 (0,2156-2,8061)	0,8667 (0,4245-1,7693)
	Nein	21 (60)	7 (53,85)			
	p*	0,7008		0,2912		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2143 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren gezeigt, bei welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 beobachtet werden konnte. Aus der AR101-Gruppe zeigten 40 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 46,15 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2144: Unerwünschte Ereignisse während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,829	0,887-3,774	0,1021
Alter 12-17 vs. 4-11	0,923	0,468-1,818	0,8167

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2144 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse während der initialen Aufdosierung dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,8167).

Tabelle 4-2145: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren; Dosissteigerung		97	30			
	Ja	89 (91,75)	29 (96,67)	-0,0491 (-0,1542-0,0559)	0,3836 (0,046-3,1982)	0,9492 (0,8681-1,0378)
	Nein	8 (8,25)	1 (3,33)			
	p*	0,6847		0,0084		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2145 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 aufzeigte. 91,75 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC010 auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 96,67 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2146: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren; Dosissteigerung		35	13			
	Ja	33 (94,29)	13 (100)	-0,0571 (-0,1844-0,0701)	-	0,9429 (0,869-1,023)
	Nein	2 (5,71)	0 (0)			
	p*	1		0,062		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2146 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 aufwies. 94,29 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren zeigten mind.

ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe zeigten alle Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2147: Unerwünschte Ereignisse während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,295	0,037-2,377	0,2515
Alter 12-17 vs. 4-11	1,708	0,354-8,254	0,5052
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-2147 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Probanden im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,5052).

Tabelle 4-2148: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren; Erhaltungsphase		97	30			
	Ja	73 (75,26)	21 (70)	0,0526 (-0,127- 0,2321)	1,3036 (0,5264- 3,2284)	1,0751 (0,8285- 1,3951)
	Nein	24 (24,74)	9 (30)			
	p*	0,57		0,007		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-2148 stellt den Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 aufzeigte. Bei 75,26 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten sich mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 70 %. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2149: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren; Erhaltungsphase		35	13			
	Ja	22 (62,86)	11 (84,62)	-0,2176 (-0,5127-0,0775)	0,3077 (0,0588-1,6107)	0,7429 (0,5264-1,0482)
	Nein	13 (37,14)	2 (15,38)			
	p*	0,1819		0,6894		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2149 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 zeigte. 62,86 % der Patienten aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 84,62 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren. Es zeigte sich hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2150: Unerwünschte Ereignisse während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,873	0,398-1,915	0,7355
Alter 12-17 vs. 4-11	0,769	0,371-1,593	0,4791

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2150 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Erhaltungsphase bezüglich der unerwünschten Ereignisse dar. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,4791).

Tabelle 4-2151: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4-11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	29 (16,2)	3 (15)	1051 (32,4)	403 (66,7)	321 (48,9)	105 (81,4)	1401 (34,3)	511 (67,9)
Behandlungs-bedingt	150 (83,8)	17 (85)	2193 (67,6)	201 (33,3)	335 (51,1)	24 (18,6)	2678 (65,7)	242 (32,1)
TOTAL	179 (100)	20 (100)	3244 (100)	604 (100)	656 (100)	129 (100)	4079 (100)	753 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2151 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden 179 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe beobachtet, wobei 83,8 % behandlungsbedingt waren. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 20 unerwünschte Ereignisse, wovon sich 85 % als behandlungsbedingt herausstellten. Während der Dosissteigerung zeigten sich 3244 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm, hiervon waren 67,6 % behandlungsbedingt. 604 unerwünschte Ereignisse traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren 33,3 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 656 unerwünschte Ereignisse beobachtet, 51,1 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 129 unerwünschte Ereignisse beobachtet, hiervon waren 18,6 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2152: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	8 (13,8)	3 (33,3)	210 (10,8)	116 (64,1)	103 (14,5)	47 (95,9)	321 (11,8)	166 (69,5)
Behandlungs-bedingt	50 (86,2)	6 (66,7)	1734 (89,2)	65 (35,9)	609 (85,5)	2 (4,1)	2393 (88,2)	73 (30,5)
TOTAL	58 (100)	9 (100)	1944 (100)	181 (100)	712 (100)	49 (100)	2714 (100)	239 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2152 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Probanden zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010. Während der initialen Aufdosierung wurden 58 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm festgestellt, 86,2 % davon behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 9 unerwünschte Ereignisse in dieser Phase, 66,7 % davon waren behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten

sich 1944 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe, hiervon waren 89,2 % behandlungsbedingt. 181 erwünschte Ereignisse traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 35,9 % waren behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 712 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 85,5 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 49 unerwünschte Ereignisse beobachtet, hiervon waren 4,1 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2153: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	1 (50)	-	-	-	1 (50)
Grad 2	-	-	-	1 (50)	-	-	-	1 (50)
Grad 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
≤ 2	-	-	-	2 (100)	-	-	-	2 (100)
≥ 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	2 (100)	-	-	-	2 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2153 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010. In der Dosissteigerungsphase wurden 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei einem Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Placebo-Gruppe beobachtet, wovon beide nicht behandlungsbedingt waren (s. Tabelle 4-2155).

Tabelle 4-2154: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Grad 2	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2154 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Probanden zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 dargestellt. In der Dosissteigerung wurde 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bei einem Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe nachgewiesen, welches nicht behandlungsbedingt war (s.

Tabelle 4-2156).

Tabelle 4-2155: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4-11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	-	2 (100)	-	-	-	2 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	2 (100)	-	-	-	2 (100)
Quelle: (145)								

Tabelle 4-2156: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12-17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Quelle: (145)								

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-2157: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	101 (89,4)	8 (100)	2335 (97,7)	374 (94,4)	514 (99)	103 (96,3)	2950 (97,6)	485 (94,9)
Grad 2	12 (10,6)	0 (0)	54 (2,3)	22 (5,6)	5 (1)	4 (3,7)	71 (2,4)	26 (5,1)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	113 (100)	8 (100)	2389 (100)	396 (100)	519 (100)	107 (100)	3021 (100)	511 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	113 (100)	8 (100)	2389 (100)	396 (100)	519 (100)	107 (100)	3021 (100)	511 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2157 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010. In der initialen Aufdosierung zeigten sich in der AR101-Gruppe insgesamt 113 unerwünschte Ereignisse bei den weiblichen Patienten. Im Placebo-Arm waren es 8 unerwünschte Ereignisse. Während der Dosissteigerungsphase wurden 2389 unerwünschte Ereignisse bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe beobachtet. In der Placebo-Gruppe waren es in dieser Phase 396 unerwünschte Ereignisse. 519 unerwünschte Ereignisse zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe. 107 unerwünschte Ereignisse wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet. Alle unerwünschten Ereignisse wiesen den Schweregrad von ≤ 2 auf.

Tabelle 4-2158: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	117 (94,4)	21 (100)	2656 (94,9)	368 (94,6)	821 (96,7)	70 (98,6)	3594 (95,3)	459 (95,4)
Grad 2	7 (5,6)	0 (0)	141 (5)	21 (5,4)	28 (3,3)	1 (1,4)	176 (4,7)	22 (4,6)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	124 (100)	21 (100)	2797 (99,9)	389 (100)	849 (100)	71 (100)	3770 (99,9)	481 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)
TOTAL	124 (100)	21 (100)	2799 (100)	389 (100)	849 (100)	71 (100)	3772 (100)	481 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2158 wird die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010 gezeigt. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm 124 unerwünschte Ereignisse bei den männlichen Patienten festgestellt werden, all diese wiesen einen Schweregrad von ≤ 2 auf. In der Placebo-Gruppe waren es 21 unerwünschte Ereignisse, wovon alle einem Schweregrad ≤ 2 zeigten. In der Dosissteigerungsphase wurden 2799 unerwünschte Ereignisse bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe festgestellt, wovon 2 den Schweregrad 3 zeigten. In der Placebo-Gruppe waren es 389 unerwünschte Ereignisse in dieser Phase mit dem Schweregrad ≤ 2. 849 unerwünschte Ereignisse zeigten sich bei den männlichen Patienten während der Erhaltungsphase im AR101-Arm, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. 71 unerwünschte Ereignisse wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 zeigten.

Tabelle 4-2159: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den weiblichen Patienten; gesamte Studie		64	16			
	Ja	63 (98,44)	16 (100)	-0,0156 (-0,0765-0,0452)	-	0,9844 (0,9545-1,0152)
	Nein	1 (1,56)	0 (0)			
	p*	1,00		0,0013		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2159 wird der Anteil der weiblichen Probanden gezeigt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC010 aufwies. 98,44 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe wurde dies bei allen weiblichen Patientinnen beobachtet. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2160: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den männlichen Patienten, gesamte Studie		68	27			
	Ja	67 (98,53)	26 (96,3)	0,0223 (-0,0417-0,0863)	2,5769 (0,1554-42,7408)	1,0232 (0,945-1,1078)
	Nein	1 (1,47)	1 (3,7)			
	p*	0,49		0,0002		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2160 stellt den Anteil der männlichen Probanden dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC010 aufwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 98,53 % der männlichen Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe war dieser Anteil bei 96,3 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2161: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,468	0,128-16,821	0,7575
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,64	0,144-18,66	0,6899
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-2161 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,6899).

Tabelle 4-2162: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den weiblichen Patienten, initiale Aufdosierung		64	16			
	Ja	31 (48,44)	5 (31,25)	0,1719 (-0,1007- 0,4444)	2,0667 (0,6445- 6,6273)	1,55 (0,718- 3,3459)
	Nein	33 (51,56)	11 (68,75)			
	p*	0,2164		0,01		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-2162 zeigt den Anteil der weiblichen Probanden auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierungsphase in der Studie ARC010 aufwies. 48,44 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 31,25 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2163: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den männlichen Patienten, initiale Aufdosierung		68	27			
	Ja	31 (45,59)	9 (33,33)	0,1225 (-0,0976-0,3427)	1,6757 (0,66-4,2541)	1,3676 (0,7556-2,4753)
	Nein	37 (54,41)	18 (66,67)			
	p*	0,2752		0,0078		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2163 wird der Anteil der männlichen Probanden gezeigt, bei welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe zeigten 45,59 % der männlichen Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 33,33 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-2164: Unerwünschte Ereignisse während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,82	0,88-3,765	0,1062
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,073	0,585-1,968	0,8211

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2164 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Probanden in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse während der initialen Aufdosierung. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,8211).

Tabelle 4-2165: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den weiblichen Patienten, Dosissteigerung		64	16			
	Ja	58 (90,63)	16 (100)	-0,0938 (-0,238-0,0505)	-	0,9063 (0,8376-0,9806)
	Nein	6 (9,38)	0 (0)			
	p*	0,34		0,1038		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2165 wird der Anteil der weiblichen Probanden dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 aufzeigte. Während der Dosissteigerungsphase zeigten 90,63 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC010 auf. In der Placebo-Gruppe waren es alle Patienten zwischen 4 - 11 Jahren.

Tabelle 4-2166: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den männlichen Patienten, Dosissteigerung		68	27			
	Ja	64 (94,12)	26 (96,3)	-0,0218 (-0,1213-0,0778)	0,6154 (0,0656-5,7702)	0,9774 (0,8889-1,0747)
	Nein	4 (5,88)	1 (3,7)			
	p*	1,00		0,005		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2166 zeigt den Anteil der männlichen Probanden auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 aufwies. 94,12 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis. Im Placebo-Arm war dieser Wert bei 96,3 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-2167: Unerwünschte Ereignisse während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,3	0,037-2,43	0,2596
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,736	0,214-2,526	0,6257
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-2167 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse aufgezeigt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,6257).

Tabelle 4-2168: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den weiblichen Patienten, Erhaltungsphase		64	16			
	Ja	43 (67,19)	13 (81,25)	-0,1406 (-0,3917- 0,1104)	-	0,4725 (0,1213- 1,8401)
	Nein	21 (32,81)	3 (18,75)			
	p*	0,37		0,4669		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-2168 stellt den Anteil der weiblichen Probanden dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 aufwies. 67,19 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 91,25 %. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2169: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den männlichen Patienten, Erhaltungsphase		68	27			
	Ja	52 (76,47)	19 (70,37)	0,061 (-0,1327-0,2547)	1,3684 (0,5043-3,7129)	1,0867 (0,8229-1,435)
	Nein	16 (23,53)	8 (29,63)			
	p*	0,5371		0,0103		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2169 wird der Anteil der männlichen Probanden dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 aufwies. 76,47 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten in der Erhaltungsphase mind. ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 70,37 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2170: Unerwünschte Ereignisse während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,906	0,412-1,991	0,8052
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,795	0,407-1,552	0,5017

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2170 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Probanden während der Erhaltungsphase bezüglich der unerwünschten Ereignisse auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen hierbei nachgewiesen werden (p = 0,5017).

Tabelle 4-2171: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	13 (11,5)	3 (37,5)	725 (30,3)	285 (72)	217 (41,8)	83 (77,6)	955 (31,6)	371 (72,6)
Behandlungs-bedingt	100 (88,5)	5 (62,5)	1664 (69,7)	111 (28)	302 (58,2)	24 (22,4)	2066 (68,4)	140 (27,4)
TOTAL	113 (100)	8 (100)	2389 (100)	396 (100)	519 (100)	107 (100)	3021 (100)	511 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2171 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Probanden in der Studie ARC010 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden 113 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe beobachtet, wobei 88,5 % behandlungsbedingt waren. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 8 unerwünschte Ereignisse, wovon sich 62,5 % als behandlungsbedingt herausstellten. Während der Dosissteigerung zeigten sich 2389 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm, hiervon waren 69,7 % behandlungsbedingt. 396 unerwünschte Ereignisse traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren 28 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 519 unerwünschte Ereignisse beobachtet, 58,2 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 107 unerwünschte Ereignisse beobachtet, hiervon waren 22,4 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2172: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	24 (19,4)	3 (14,3)	536 (19,1)	234 (60,2)	207 (24,4)	69 (97,2)	767 (20,3)	306 (63,6)
Behandlungs-bedingt	100 (80,6)	18 (85,7)	2263 (80,9)	155 (39,8)	642 (75,6)	2 (2,8)	3005 (79,7)	175 (36,4)
TOTAL	124 (100)	21 (100)	2799 (100)	389 (100)	849 (100)	71 (100)	3772 (100)	481 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2172 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010. Während der initialen Aufdosierung wurden 124 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm festgestellt, 80,6 % davon waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 21 unerwünschte Ereignisse in dieser Phase, 85,7 % davon waren behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase

zeigten sich 2799 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe, hiervon waren 80,96 % behandlungsbedingt. 389 erwünschte Ereignisse traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 39,8 % waren behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 849 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 75,6 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 71 unerwünschte Ereignisse beobachtet, hiervon waren 2,8 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2173: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	1 (100)	0 (0)	-	-	1 (100)	0 (0)
Grad 2	-	-	0 (0)	1 (100)	-	-	0 (0)	1 (100)
Grad 3	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
≥ 3	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2173 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010. In der Dosissteigerungsphase wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe festgestellt mit dem Schweregrad 1. Im Placebo-Arm kam in dieser Phase ebenfalls ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bei den weiblichen Patienten vor mit dem Schweregrad 2. Beide Ereignisse waren nicht behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-2175).

Tabelle 4-2174: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Grad 2	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
≤ 2	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
≥ 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2174 ist die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010 dargestellt. In der Dosissteigerungsphase wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bei den männlichen Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Diese zeigte den Schweregrad 1 an und war nicht behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-2176).

Tabelle 4-2175: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Quelle: (145)								

Tabelle 4-2176: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo

Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (145)								

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-2177: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	25 (96,2)	8 (100)	533 (93,2)	237 (96,3)	108 (93,1)	68 (95,8)	666 (93,3)	313 (96,3)
Grad 2	1 (3,8)	0 (0)	39 (6,8)	9 (3,7)	8 (6,9)	3 (4,2)	48 (6,7)	12 (3,7)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	26 (100)	8 (100)	572 (100)	246 (100)	116 (100)	71 (100)	714 (100)	325 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	26 (100)	8 (100)	572 (100)	246 (100)	116 (100)	71 (100)	714 (100)	325 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2177 wird die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010 gezeigt. In der initialen Aufdosierung zeigten sich in der AR101-Gruppe 26 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten mit Asthma. In der Placebo-Gruppe waren es 8 unerwünschte Ereignisse. Während der Dosissteigerungsphase wurden 572 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten mit Asthma im AR101-Arm beobachtet. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 246 unerwünschte Ereignisse. 116 unerwünschte Ereignisse zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe. 71 unerwünschte Ereignisse wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase festgestellt. Alle Ereignisse zeigten den Schweregrad ≤ 2 an.

Tabelle 4-2178: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	193 (91,5)	21 (100)	4458 (96,6)	505 (93,7)	1227 (98)	105 (98,1)	5878 (96,7)	631 (94,6)
Grad 2	18 (8,5)	0 (0)	156 (3,4)	34 (6,3)	25 (2)	2 (1,9)	199 (3,3)	36 (5,4)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	211 (100)	21 (100)	4614 (100)	539 (100)	1252 (100)	107 (100)	6077 (100)	667 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	0 (0)
TOTAL	211 (100)	21 (100)	4616 (100)	539 (100)	1252 (100)	107 (100)	6079 (100)	667 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2178 stellt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC010 dar. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm 211 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma festgestellt werden, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten. In der Placebo-Gruppe waren es 21 unerwünschte Ereignisse, ebenfalls mit einem Schweregrad von ≤ 2. In der Dosissteigerungsphase wurden 4616 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 2 Ereignisse den Schweregrad 3 zeigten. In der Placebo-Gruppe waren es 539 unerwünschte Ereignisse in dieser Phase, diese wiesen alle einen Schweregrad von ≤ 2 auf. In der Erhaltungsphase wurden 1252 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe festgestellt, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. 107 unerwünschte Ereignisse wurden in der Placebo-Gruppe mit einem Schweregrad von ≤ 2 in dieser Phase beobachtet.

Tabelle 4-2179: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im gesamten Verlauf der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma, gesamte Studie		117	35			
	Ja	115 (98,29)	34 (97,14)	0,0115 (-0,041-0,064)	1,6912 (0,1488-19,2244)	1,0118 (0,9513-1,0761)
	Nein	2 (1,71)	1 (2,86)			
	p*	0,55		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2179 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC010 ohne Asthma, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis aufwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 98,29 % der Patienten ohne Asthma mind. ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe waren es 97,14 %. Es zeigte sich hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt. Alle Patienten mit Asthma aus beiden Behandlungsarmen wiesen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studien ARC010 auf.

Tabelle 4-2180: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,691	0,149-19,224	0,6718
Asthma Nein vs. Ja	<0,001	<0,001->999,999	0,9651

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2180 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC010 mit und ohne Asthma in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9651).

Tabelle 4-2181: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten mit Asthma, initiale Aufdosierung		15	8			
	Ja	7 (46,67)	4 (50)	-0,0333 (-0,462-0,3953)	0,875 (0,1571-4,8741)	0,9333 (0,3875-2,2482)
	Nein	8 (53,33)	4 (50)			
	p*	1,00		0,29		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2181 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC010 mit Asthma, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierungsphase darstellte. 46,67 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe zeigten sich bei 50 % der Patienten mit Asthma mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2182: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma, initiale Aufdosierung		117	35			
	Ja	55 (47,01)	10 (28,57)	0,1844 (-0,0024-0,3712)	2,2177 (0,9784-5,0268)	1,6453 (0,9417-2,8747)
	Nein	62 (52,99)	25 (71,43)			
	p*	0,0531		0,0002		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2182 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC010 ohne Asthma gezeigt, bei welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung beobachtet werden konnte. Aus der AR101-Gruppe zeigten 47,01 % der Patienten ohne

Asthma mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung. In der Placebo-Gruppe konnte bei 28,57 % der Patienten ohne Asthma in dieser Phase mind. ein unerwünschtes Ereignis beobachtet werden. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2183: Unerwünschte Ereignisse während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,876	0,905-3,887	0,0906
Asthma Nein vs. Ja	0,754	0,309-1,843	0,5362
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-2183 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC010 mit und ohne Asthma in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse während der initialen Aufdosierung dar. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,5362).

Tabelle 4-2184: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma, Dosissteigerung		117	35			
	Ja	107 (91,45)	34 (97,14)	-0,0569 (-0,1547- 0,0409)	0,3147 (0,0389- 2,5483)	0,9414 (0,8696- 1,0192)
	Nein	10 (8,55)	1 (2,86)			
	p*	0,46		0,01		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-2184 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC010 ohne Asthma dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerungsphase zeigte. Während der Dosissteigerungsphase zeigte sich bei 91,45 % der Patienten ohne Asthma aus dem AR101-Arm mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC010. Im Placebo-Arm war dieser Wert bei 97,14 %. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich nicht statistisch signifikant. Alle Patienten mit Asthma aus beiden Behandlungsgruppen wiesen in dieser Phase mind. ein unerwünschtes Ereignis auf.

Tabelle 4-2185: Unerwünschte Ereignisse während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,315	0,039-2,548	0,2786
Asthma Nein vs. Ja	<0,001	<0,001->999,999	0,9708
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-2185 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC010 mit und ohne Asthma während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9708).

Tabelle 4-2186: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten mit Asthma, Erhaltungsphase		15	8			
	Ja	11 (73,33)	8 (100)	-0,2667 (-0,5919-0,0586)	-	0,7333 (0,5405-0,995)
	Nein	4 (26,67)	0 (0)			
	p*	0,26		0,84		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-2186 stellt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC010 mit Asthma dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Erhaltungsphase aufzeigte. 73,33 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm wiesen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase auf. In der Placebo-Gruppe waren es alle Patienten mit Asthma.

Tabelle 4-2187: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma, Erhaltungsphase		117	35			
	Ja	84 (71,79)	24 (68,57)	0,0322 (-0,139-0,2035)	1,1667 (0,5141-2,6473)	1,047 (0,8143-1,3463)
	Nein	33 (28,21)	11 (31,43)			
	p*	0,7122		0,0107		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2187 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC010 ohne Asthma gezeigt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Erhaltungsphase aufwies. 71,79 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten in der Erhaltungsphase mind. ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe war dieser Anteil bei 68,57 %. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2188: Unerwünschte Ereignisse während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,919	0,418-2,024	0,8349
Asthma Nein vs. Ja	0,522	0,167-1,627	0,2622

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2188 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC010 mit und ohne Asthma während der Erhaltungsphase bezüglich der unerwünschten Ereignisse. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,2622).

Tabelle 4-2189: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	4 (15,4)	2 (25)	189 (33)	140 (56,9)	64 (55,2)	51 (71,8)	257 (36)	193 (59,4)
Behandlungs-bedingt	22 (84,6)	6 (75)	383 (67)	106 (43,1)	52 (44,8)	20 (28,2)	457 (64)	132 (40,6)
TOTAL	26 (100)	8 (100)	572 (100)	246 (100)	116 (100)	71 (100)	714 (100)	325 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2189 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus der Studie ARC010 mit Asthma dargestellt. In der initialen Aufdosierung wurden 26 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm beobachtet, wobei sich 84,6 % als behandlungsbedingte Ereignisse herausstellten. Im Placebo-Arm waren es insgesamt 8 unerwünschte Ereignisse, wovon 75 % behandlungsbedingt waren. Während der Dosissteigerung zeigten sich 572 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe, hiervon waren 67 % behandlungsbedingt. 246 unerwünschte Ereignisse traten in der Placebo-Gruppe in dieser Phase auf, wovon 43,1 % behandlungsbedingt waren. In der Erhaltungsphase wurden 116 unerwünschte Ereignisse beobachtet, 44,8 % davon behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 71 unerwünschte Ereignisse in dieser Phase festgestellt, hiervon waren 28,2 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2190: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	33 (15,6)	4 (19)	1072 (23,2)	379 (70,3)	360 (28,8)	101 (94,4)	1465 (24,1)	484 (72,6)
Behandlungs-bedingt	178 (84,4)	17 (81)	3544 (76,8)	160 (29,7)	892 (71,2)	6 (5,6)	4614 (75,9)	183 (27,4)
TOTAL	211 (100)	21 (100)	4616 (100)	539 (100)	1252 (100)	107 (100)	6079 (100)	667 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2190 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus der Studie ARC010 ohne Asthma. Während der initialen Aufdosierung wurden 211 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm festgestellt, 84,4 % hiervon waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe konnten 21 unerwünschte Ereignisse in dieser Phase festgestellt werden, 81 % davon behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase

zeigten sich 4616 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm, hiervon waren 76,8 % behandlungsbedingt. 539 erwünschte Ereignisse traten in dieser Phase im Placebo-Arm auf, wovon 29,7 % behandlungsbedingt waren. In der Erhaltungsphase wurden 1252 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 71,2 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 107 unerwünschte Ereignisse festgestellt, hiervon waren 5,6 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2191: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC010 mit Asthma in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Grad 2	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
≤ 2	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
≥ 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2191 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus der Studie ARC010 mit Asthma dargestellt. Im Placebo-Arm lag in der Dosissteigerungsphase 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bei einem Patienten mit Asthma vor mit dem Schweregrad 1. Dieses wurde als nicht behandlungsbedingt eingestuft (s. Tabelle 4-2193).

Tabelle 4-2192: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC010 ohne Asthma in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	1 (100)	0 (0)	-	-	1 (100)	0 (0)
Grad 2	-	-	0 (0)	1 (100)	-	-	0 (0)	1 (100)
Grad 3	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
≥ 3	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2192 stellt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus der Studie ARC010 ohne Asthma dar. Während der Dosissteigerung wurde in der AR101-Gruppe und in der Placebo-Gruppe jeweils ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bei den Patienten ohne Asthma festgestellt. Beide waren nicht behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-2194).

Tabelle 4-2193: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC010 mit Asthma in der Studie ARC004

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (145)								

Tabelle 4-2194: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC010 ohne Asthma in der Studie ARC004

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Quelle: (145)								

Studienabbrüche in der Studie ARC010

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-2195: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, die die Studie ARC010 abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, gesamte Studie		97	30			
	Ja	8 (8,25)	1 (3,33)	0,0491 (-0,0559-0,1542)	2,6067 (0,3127-21,7318)	2,4742 (0,3223-18,9928)
	Nein	89 (91,75)	29 (96,67)			
	p*	0,6847		0,0057		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2195 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, welcher die Studie ARC010 abbrach. 8,25 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe brachen die Studie ARC010 ab. In der Placebo-Gruppe waren es ein Patient zwischen 4 - 11 Jahren. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2196: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, die die Studie ARC010 abbrachen

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, gesamte Studie		35	13			
	Ja	4 (11,43)	0 (0)	0,1143 (-0,0617-0,2902)	-	3,5 (0,201-60,866)
	Nein	31 (88,57)	13 (100)			
	p*	0,5627		0,0174		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2196 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher die Studie ARC010 abbrach. Aus der AR101-Gruppe brachen 11,43 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren die Studie ab. In der Placebo-Gruppe war es kein Patient zwischen 12 - 17 Jahren. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2197: Studienabbrüche (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,238	0,534-33,619	0,1718
Alter 12-17 vs. 4-11	1,237	0,359-4,262	0,7359

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2197 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die Studienabbrüche dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,7359).

Tabelle 4-2198: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, die die Studie ARC010 in der initialen Aufdosierung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren; initiale Aufdosierung		97	30	-	-	-
	Ja	4 (4,12)	0 (0)	0,0412 (-0,0303-0,1127)	-	2,847 (0,158-51,419)
	Nein	93 (95,88)	30 (100)			
	p*	0,572		0,0041		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2198 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher die Studie ARC010 in der initialen Aufdosierung abbrach. 4 Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dem AR101-Arm brachen die Studie ARC010 in dieser Phase ab. In der Placebo-Gruppe brach kein Patient die Studie in dieser Phase ab. Zwischen den Behandlungsarmen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2199: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, die die Studie ARC010 in der initialen Aufdosierung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren; initiale Aufdosierung		35	13	-	-	-
	Ja	1 (2,86)	0 (0)	0,0286 (-0,0624-0,1195)	-	1,167 (0,05-26,976)
	Nein	34 (97,14)	13 (100)			
	p*	1		0,0472		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2199 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren gezeigt, welcher die Studie ARC010 in der initialen Aufdosierung abbrach. Aus der AR101-Gruppe brach ein Patient sowie aus der Placebo-Gruppe kein Patient zwischen 12 - 17 Jahren die Studie in dieser Phase ab. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2200: Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001- >999,999	0,9592
Alter 12-17 vs. 4-11	0,684	0,074-6,336	0,7379

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2200 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,7379).

Tabelle 4-2201: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, die die Studie ARC010 in der Dosissteigerung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren; Dosissteigerung		97	30			
	Ja	4 (4,12)	1 (3,33)	0,0079 (-0,0717- 0,0875)	1,2473 (0,134- 11,6068)	1,2371 (0,1437- 10,6493)
	Nein	93 (95,88)	29 (96,67)			
	p*	1		0,0148		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2201 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher die Studie ARC010 in der Dosissteigerung abbrach. 4,12 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe brachen die Studie ARC010 in dieser Phase ab. In der Placebo-Gruppe war es ein Patient. Dabei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2202: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, die die Studie ARC010 in der Dosissteigerung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren; Dosissteigerung		35	13			
	Ja	3 (8,57)	0 (0)	0,0857 (-0,0684-0,2398)	-	2,722 (0,15-49,384)
	Nein	32 (91,43)	13 (100)			
	p*	0,5528		0,0245		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2202 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren auf, welcher die Studie ARC010 in der Dosissteigerung abbrach. 8,57 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren brachen die Studie in dieser Phase ab. In der Placebo-Gruppe war es keiner der Patienten. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-2203: Studienabbrüche während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,406	0,287-20,187	0,4186
Alter 12-17 vs. 4-11	1,67	0,382-7,31	0,4957

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2203 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die Studienabbrüche dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,4957).

In der Erhaltungsphase brach kein Patient aus beiden Behandlungsarmen die Studie ARC010 vorzeitig ab.

→Geschlecht (Weiblich; Männlich)

Tabelle 4-2204: Anzahl der weiblichen Probanden, die die Studie ARC010 abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den weiblichen Patienten; gesamte Studie		64	16			
	Ja	8 (12,5)	1 (6,25)	0,0625 (-0,1106-0,2356)	2,1429 (0,2482-18,4983)	2 (0,2692-14,8578)
	Nein	56 (87,5)	15 (93,75)			
	p*	0,6785		0,0322		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2204 wird der Anteil der weiblichen Probanden gezeigt, welcher die Studie ARC010 abbrach. 12,5 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe sowie eine weibliche Patientin aus der Placebo-Gruppe brachen die Studie ab. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2205: Anzahl der männlichen Probanden, die die Studie ARC010 abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den männlichen Patienten, gesamte Studie		68	27			
	Ja	4 (5,88)	0 (0)	0,0588 (-0,0307-0,1484)	-	3,652 (0,203-65,623)
	Nein	64 (94,12)	27 (100)			
	p*	0,575		0,0042		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2205 stellt den Anteil der männlichen Probanden dar, welcher die Studie ARC010 abbrach. Aus der AR101-Gruppe brachen 5,88% der männlichen Patienten die Studie in dieser Phase ab. In der Placebo-Gruppe war es kein männlicher Patient. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2206: Studienabbrüche (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,814	0,477-30,503	0,207
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	2,692	0,791-9,166	0,1131
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-2206 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die Studienabbrüche dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,1131).

Tabelle 4-2207: Anzahl der weiblichen Probanden, die die Studie ARC010 in der initialen Aufdosierung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den weiblichen Patienten, initiale Aufdosierung		64	16			
	Ja	4 (6,25)	0 (0)	0,0625 (-0,0569- 0,1819)	-	2,354 (0,133- 41,625)
	Nein	60 (93,75)	16 (100)			
	p*	0,5785		0,0197		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-2207 zeigt den Anteil der weiblichen Probanden auf, der die Studie ARC010 in der initialen Aufdosierung abbrach. 4 weibliche Patientinnen aus der AR101-Gruppe sowie keine weibliche Patientin aus der Placebo-Gruppe brachen die Studie in dieser Phase ab. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-2208: Anzahl der männlichen Probanden, die die Studie ARC010 in der initialen Aufdosierung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den männlichen Patienten, initiale Aufdosierung		68	27			
	Ja	1 (1,47)	0 (0)	0,0147 (-0,0308-0,0602)	-	1,217 (0,051-28,982)
	Nein	67 (98,53)	27 (100)			
	p*	1		0,0107		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2208 wird der Anteil der männlichen Probanden gezeigt, welcher die Studie ARC010 in der initialen Aufdosierung abbrach. Ein männlicher Patient aus der AR101-Gruppe und kein männlicher Patient aus der Placebo-Gruppe brachen die Studie in dieser Phase ab. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2209: Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9564
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	4,467	0,486-41,077	0,1862

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2209 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die Studienabbrüche in der initialen Aufdosierung Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,1862).

Tabelle 4-2210: Anzahl der weiblichen Probanden, die die Studie ARC010 in der Dosissteigerung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den weiblichen Patienten, Dosissteigerung		64	16			
	Ja	4 (6,25)	1 (6,25)	0,0000 (-0,1326-0,1326)	1 (0,104-9,6135)	1 (0,1198-8,3455)
	Nein	60 (93,75)	15 (93,75)			
	p*	1		0,0748		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2210 wird der Anteil der weiblichen Probanden dargestellt, welcher die Studie ARC010 in der Dosissteigerung abbrach. Während dieser Phase brachen 6,25 % der weiblichen Patienten die Studie ARC010 ab. In der Placebo-Gruppe war es eine weibliche Patientin in dieser Phase. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2211: Anzahl der männlichen Probanden, die die Studie ARC010 in der Dosissteigerung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den männlichen Patienten, Dosissteigerung		68	27			
	Ja	3 (4,41)	0 (0)	0,0441 (-0,0338-0,1221)	-	2,841 (0,152-53,237)
	Nein	65 (95,59)	27 (100)			
	p*	0,5556		0,0057		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2211 zeigt den Anteil der männlichen Probanden auf, welcher die Studie ARC010 in der Dosissteigerung abbrach. 4,41 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm sowie kein männlicher Patient aus dem Placebo-Arm brachen die Studie in dieser Phase ab. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-2212: Studienabbrüche während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,186	0,259-18,445	0,4722
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,942	0,447-8,44	0,3761
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-2212 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die Studienabbrüche aufgezeigt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,3761).

In der Erhaltungsphase brach kein weiblicher und kein männlicher Patient die Studie ARC010 vorzeitig ab.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-2213: Anzahl der Probanden mit Asthma, die die Studie ARC010 abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten mit Asthma, gesamte Studie		56	14			
	Ja	6 (10,71)	1 (7,14)	0,0357 (-0,14-0,2114)	1,56 (0,1723-14,1239)	1,5 (0,1961-11,4713)
	Nein	50 (89,29)	13 (92,86)			
	p*	1		0,061		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-2213 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC010 mit Asthma gezeigt, welcher die Studie ARC010 abbrach. 10,71 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe brachen die Studie ARC010 ab. In der Placebo-Gruppe beendete ein Patient mit Asthma vorzeitig die Studie. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-2214: Anzahl der Probanden ohne Asthma, die die Studie ARC010 abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten ohne Asthma, gesamte Studie		76	29			
	Ja	6 (7,89)	0 (0)	0,0789 (-0,0204-0,1782)	-	5,065 (0,294-87,155)
	Nein	70 (92,11)	29 (100)			
	p*	0,1838		0,0019		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2214 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC010 ohne Asthma, welcher die Studie ARC010 abbrach. Aus der AR101-Gruppe 7,89 % der Patienten ohne Asthma die Studie ab. In der Placebo-Gruppe brach kein Patient ohne Asthma die Studie ab. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2215: Studienabbrüche (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,992	0,502-31,783	0,1909
Asthma Nein vs. Ja	0,583	0,186-1,829	0,3551

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2215 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC010 mit und ohne Asthma in Bezug auf die Studienabbrüche dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,3551).

Tabelle 4-2216: Anzahl der Probanden mit Asthma, die die Studie ARC010 in der initialen Aufdosierung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten mit Asthma, initiale Aufdosierung		56	14			
	Ja	3 (5,36)	0 (0)	0,0536 (-0,065-0,1722)	-	1,842 (0,101-33,747)
	Nein	53 (94,64)	14 (100)			
	p*	1		0,0302		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2216 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC010 mit Asthma, welcher die Studie ARC010 während der initialen Aufdosierungsphase abbrach. 3 Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm sowie kein Patient mit Asthma aus der Placebo-Gruppe brachen die Studie in dieser Phase ab. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2217: Anzahl der Probanden ohne Asthma, die die Studie ARC010 in der initialen Aufdosierung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten ohne Asthma, initiale Aufdosierung		76	29			
	Ja	2 (2,63)	0 (0)	0,0263 (-0,0322-0,0848)	-	1,948 (0,096-39,403)
	Nein	74 (97,37)	29 (100)			
	p*	1		0,0066		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2217 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC010 ohne Asthma dargestellt, welcher die Studie ARC010 während der initialen Aufdosierungsphase abbrach. 2 Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm und kein Patient ohne Asthma aus der Placebo-Gruppe brachen die Studie ab. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2218: Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001- >999,999	0,9586
Asthma Nein vs. Ja	0,477	0,077-2,958	0,4269
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-2218 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC010 mit und ohne Asthma in Bezug auf die Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung dar. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,4269).

Tabelle 4-2219: Anzahl der Probanden mit Asthma, die die Studie ARC010 in der Dosissteigerung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten mit Asthma, Dosissteigerung		56	14			
	Ja	3 (5,36)	1 (7,14)	-0,0179 (-0,1538- 0,1181)	0,7358 (0,0707- 7,6624)	0,75 (0,0843- 6,6752)
	Nein	53 (94,64)	13 (92,86)			
	p*	1		0,1137		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-2219 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC010 mit Asthma dargestellt, welcher die Studie ARC010 in der Dosissteigerungsphase abbrach. Während dieser Phase brachen 5,36 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm die Studie ARC010 ab. Im Placebo-Arm war es ein Patient mit Asthma. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2220: Anzahl der Probanden ohne Asthma, die die Studie ARC010 in der Dosissteigerung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten ohne Asthma, Dosissteigerung		76	29			
	Ja	4 (5,26)	0 (0)	0,0526 (-0,0293-0,1345)	-	3,506 (0,195-63,16)
	Nein	72 (94,74)	29 (100)			
	p*	0,5735		0,0036		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2220 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC010 ohne Asthma auf, welcher die Studie ARC010 in der Dosissteigerungsphase abbrach. 5,26% der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe brachen die Studie ARC010 während der Dosissteigerung ab, in der Placebo-Gruppe war es kein Patient. Zwischen den Behandlungsgruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2221: Studienabbrüche während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,265	0,269-19,058	0,4518
Asthma Nein vs. Ja	0,686	0,165-2,855	0,6046

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2221 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC010 mit und ohne Asthma während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die Studienabbrüche dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,6046).

In der Erhaltungsphase lagen keine Studienabbrüche in beiden Behandlungsarmen vor.

Nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse in der Studie ARC010

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-2222: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	13 (100)	2 (100)	874 (95,8)	260 (92,5)	274 (96,1)	78 (97,5)	1161 (96)	340 (93,7)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	38 (4,2)	21 (7,5)	11 (3,9)	2 (2,5)	49(4)	23(6,3)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	13 (100)	2 (100)	912 (100)	281 (100)	285 (100)	80 (100)	1210 (100)	363 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	13 (100)	2 (100)	912 (100)	281 (100)	285 (100)	80 (100)	1210 (100)	363 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2222ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 dargestellt. In der initialen Aufdosierung konnten in der AR101-Gruppe insgesamt 13 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren beobachtet werden. In der Placebo-Gruppe waren es 2 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion. Während der Dosissteigerungsphase wurden 912 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im AR101-Arm beobachtet. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 281 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion. 285 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe. 80 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet. Alle Ereignisse zeigten den Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2223: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	5 (83,3)	2 (100)	170 (92,4)	93 (91,2)	82 (88,2)	38 (95)	257 (90,8)	133 (92,4)
Grad 2	1 (16,7)	0 (0)	14 (7,6)	9 (8,8)	11 (11,8)	2 (5)	26 (9,2)	11 (7,6)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	6 (100)	2 (100)	184 (100)	102 (100)	93 (100)	40 (100)	283 (100)	144 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	6 (100)	2 (100)	184 (100)	102 (100)	93 (100)	40 (100)	283 (100)	144 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2223 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm insgesamt 6 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren festgestellt werden, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe waren es 2 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, alle zeigten einem Schweregrad ≤ 2. In der Dosissteigerungsphase wurden 184 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon eines den Schweregrad 3 zeigte. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 102 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, einer mit dem Schweregrad 3. 93 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion zeigten sich bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe, wovon 2 einen schweren Schweregrad aufwiesen. 40 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-2224: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, gesamte Studie		97	30			
	Ja	87 (89,69)	29 (96,67)	-0,0698 (-0,1849-0,0454)	0,3 (0,0368-2,4453)	0,9278 (0,844-1,02)
	Nein	10 (10,31)	1 (3,33)			
	p*	0,46		0,03		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2224 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC010 aufwies. 89,69 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe waren es 96,67 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2225: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, gesamte Studie		35	13			
	Ja	31 (88,57)	13 (100)	-0,02 (-0,1452-0,1052)	-0,1143 (-0,2902-0,0617)	0,8857 (0,7863-0,9976)
	Nein	4 (11,43)	0 (0)			
	p*	0,56		0,28		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2225 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC010

zeigte. Aus der AR101-Gruppe zeigten 88,57 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe zeigten alle Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion.

Tabelle 4-2226: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,201	0,026-1,574	0,1265
Alter 12-17 vs. 4-11	1,005	0,301-3,36	0,9929
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-2226 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,9929).

Tabelle 4-2227: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren; initiale Aufdosierung		97	30			
	Ja	10 (10,31)	2 (6,67)	0,0364 (-0,0833- 0,1562)	1,6092 (0,3325- 7,7874)	1,5464 (0,3584- 6,6715)
	Nein	87 (89,69)	28 (93,33)			
	p*	0,73		0,01		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-2227 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierungsphase in der Studie ARC010 aufzeigte. 10,31 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC010 auf. In der Placebo-Gruppe war dieser Anteil bei 6,67 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2228: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren; initiale Aufdosierung		35	13			
	Ja	5 (14,29)	2 (15,38)	-0,011 (-0,2357-0,2137)	0,9167 (0,1547-5,4325)	0,9286 (0,2049-4,2085)
	Nein	30 (85,71)	11 (84,62)			
	p*	1,00		0,15		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2228 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren gezeigt, bei welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 beobachtet werden konnte. Aus der AR101-Gruppe zeigten 14,29 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 15,38 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2229: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,277	0,398-4,094	0,6808
Alter 12-17 vs. 4-11	1,65	0,607-4,483	0,3259

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2229 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Aufdosierung dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,3259).

Tabelle 4-2230: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren; Dosissteigerung		97	30			
	Ja	84 (86,6)	28 (93,33)	-0,0674 (-0,1995-0,0648)	0,4615 (0,0981-2,1722)	0,9278 (0,82-1,0499)
	Nein	13 (13,4)	2 (6,67)			
	p*	0,52		0,05		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2230 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 aufzeigte. 86,6 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC010 auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 93,33 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2231: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren; Dosissteigerung		35	13			
	Ja	30 (85,71)	13 (100)	-0,1429 (-0,3373-0,0516)	1,2919 (0,5248-3,1798)	0,8571 (0,7487-0,9813)
	Nein	5 (14,29)	0 (0)			
	p*	0,30		0,45		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2231 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der

Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 aufwies. 85,71 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe war dies bei allen Patienten zwischen 12 - 17 Jahren der Fall.

Tabelle 4-2232: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,31	0,069-1,396	0,1272
Alter 12-17 vs. 4-11	1,119	0,38-3,293	0,8386
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-2232 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Probanden im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,8336).

Tabelle 4-2233: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren; Erhaltungsphase		97	30			
	Ja	66 (68,04)	20 (66,67)	0,0137 (-0,1777- 0,2052)	1,0645 (0,4456- 2,543)	1,0206 (0,7656- 1,3605)
	Nein	31 (31,96)	10 (33,33)			
	p*	0,8881		0,0343		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-2233 stellt den Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 aufzeigte. Bei 68,04 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten sich mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 66,67 %. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2234: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren; Erhaltungsphase		35	13			
	Ja	21 (60)	11 (84,62)	-0,2462 (-0,5462-0,0539)	0,2727 (0,0523-1,4221)	0,7091 (0,4966-1,0125)
	Nein	14 (40)	2 (15,38)			
	p*	0,17		0,75		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2234 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 zeigte. 60 % der Patienten aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 84,62 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren. Es zeigte sich hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2235: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,747	0,35-1,593	0,4502
Alter 12-17 vs. 4-11	0,944	0,465-1,916	0,8732

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2235 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Erhaltungsphase bezüglich der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion dar. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,8732).

Tabelle 4-2236: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	13 (100)	2 (100)	864 (94,7)	279 (99,3)	268 (94)	80 (100)	1145 (94,6)	361 (99,4)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	48 (5,3)	2 (0,7)	17 (6)	0 (0)	65 (5,4)	2 (0,6)
TOTAL	13 (100)	2 (100)	912 (100)	281 (100)	285 (100)	80 (100)	1210 (100)	363 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2236 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden 13 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe beobachtet, wobei alle nicht behandlungsbedingt waren. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 2 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, wovon sich beide nicht behandlungsbedingt herausstellten. Während der Dosissteigerung zeigten sich 912 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion im AR101-Arm, hiervon waren 5,3 % behandlungsbedingt. 281 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren 0,7 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 285 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet, 6 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 80 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet, hiervon waren alle nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2237: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	6 (100)	2 (100)	160 (87)	100 (98)	92 (98,9)	40 (100)	258 (91,2)	142 (98,6)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	24 (13)	2 (2)	1 (1,1)	0 (0)	25 (8,8)	2 (1,4)
TOTAL	6 (100)	2 (100)	184 (100)	102 (100)	93 (100)	40 (100)	283 (100)	144 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2237 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Probanden zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010. Während der initialen Aufdosierung wurden 6 unerwünschte Ereignisse ohne allergische

Reaktion im AR101-Arm festgestellt, alle nicht behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 2 nicht behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in dieser Phase. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 184 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe, hiervon waren 13 % behandlungsbedingt. 102 erwünschte Ereignisse traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 98 % waren nicht behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 93 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 98,9 % nicht behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 40 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet, hiervon waren 100 % nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2238: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	1 (50)	-	-	-	1 (50)
Grad 2	-	-	-	1 (50)	-	-	-	1 (50)
Grad 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
≤ 2	-	-	-	2 (100)	-	-	-	2 (100)
≥ 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	2 (100)	-	-	-	2 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2238 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010. In der Dosissteigerungsphase wurden 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Placebo-Gruppe beobachtet, welche beide nicht behandlungsbedingt waren (s. Tabelle 4-2240).

Tabelle 4-2239: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Grad 2	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2239 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 dargestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, welches nicht behandlungsbedingt war (s. Tabelle 4-2241).

Tabelle 4-2240: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	-	2 (100)	-	-	-	2 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	2 (100)	-	-	-	2 (100)
Quelle: (145)								

Tabelle 4-2241: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	-	-	-	-	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	-	-	-	-	1 (100)
Quelle: (145)								

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-2242: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	12 (100)	2 (100)	643 (97,3)	204 (93,6)	176 (98,9)	66 (95,7)	831 (97,6)	272 (94,1)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	18 (2,7)	14 (6,4)	2 (1,1)	3 (4,3)	20(2,4)	17(5,9)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	12 (100)	2 (100)	661 (100)	218 (100)	178 (100)	69 (100)	851 (100)	289 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	12 (100)	2 (100)	661 (100)	218 (100)	178 (100)	69 (100)	851 (100)	289 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2242 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010. In der initialen Aufdosierung zeigten sich in der AR101-Gruppe insgesamt 12 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten. Im Placebo-Arm waren es 2 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion. Während der Dosissteigerungsphase wurden 661 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe beobachtet an. In der Placebo-Gruppe waren es in dieser Phase 218 unerwünschte Ereignisse

ohne allergische Reaktion. 178 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe. 69 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet. Alle unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion zeigten den Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2243: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	6 (85,7)	2 (100)	401 (92,2)	149 (90,3)	180 (90)	50 (98)	587 (91,4)	201 (92,2)
Grad 2	1 (14,3)	0 (0)	34 (7,8)	16 (9,7)	20 (10)	1 (2)	55(8,6)	17(7,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	7 (100)	2 (100)	435 (100)	165 (100)	200 (100)	51 (100)	642 (100)	218 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	7 (100)	2 (100)	435 (100)	165 (100)	200 (100)	51 (100)	642 (100)	218 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2243 wird die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010 gezeigt. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm 7 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten festgestellt werden. In der Placebo-Gruppe waren es 2 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion. In der Dosissteigerungsphase wurden 435 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe festgestellt. In der Placebo-Gruppe waren es 165 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in dieser Phase. 200 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion zeigten sich bei den männlichen Patienten während der Erhaltungsphase im AR101-Arm. 51 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet. Auch hier wiesen alle unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion den Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2244: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten; gesamte Studie		64	16			
	Ja	56 (87,5)	16 (100)	-0,125 (-0,2893-0,0393)	-	0,875 (0,7976-0,9599)
	Nein	8 (12,5)	0 (0)			
	p*	0,35		0,29		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2244 wird der Anteil der weiblichen Probanden gezeigt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC010 aufwies. 87,5 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe waren es alle weiblichen Patienten.

Tabelle 4-2245: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten, gesamte Studie		68	27			
	Ja	62 (91,18)	26 (96,3)	-0,0512 (-0,1677-0,0653)	0,3974 (0,0456-3,4668)	0,9468 (0,8528-1,0512)
	Nein	6 (8,82)	1 (3,7)			
	p*	0,67		0,0263		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2245 stellt den Anteil der männlichen Probanden dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC010 aufwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 91,18 % der männlichen Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe war dieser Anteil bei 96,3 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2246: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,206	0,026-1,622	0,1336
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,779	0,267-2,272	0,6471
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-2246 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion dargestellt. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,6471).

Tabelle 4-2247: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten, initiale Aufdosierung		64	16			
	Ja	9 (14,06)	2 (12,5)	0,0156 (-0,173- 0,2043)	1,1455 (0,222- 5,909)	1,125 (0,269- 4,7052)
	Nein	55 (85,94)	14 (87,5)			
	p*	1,00		0,08		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-2247 zeigt den Anteil der weiblichen Probanden auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierungsphase in der Studie ARC010 aufwies. 14,06 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 12,5 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2248: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten, initiale Aufdosierung		68	27			
	Ja	6 (8,82)	2 (7,41)	0,0142 (-0,1096-0,138)	1,2097 (0,2286-6,4023)	1,1912 (0,2561-5,5394)
	Nein	62 (91,18)	25 (92,59)			
	p*	1,00		0,03		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2248 wird der Anteil der männlichen Probanden gezeigt, bei welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe zeigten 8,82 % der männlichen Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 7,41 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt konnte hierbei beobachtet werden.

Tabelle 4-2249: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,177	0,365-3,79	0,785
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,711	0,65-4,506	0,2768

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2249 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Probanden in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,2768).

Tabelle 4-2250: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten, Dosissteigerung		64,	16			
	Ja	54 (84,38)	15 (93,75)	-0,0938 (-0,2824-0,0949)	0,36 (0,0426-3,0407)	0,9 (0,7633-1,0611)
	Nein	10 (15,63)	1 (6,25)			
	p*	0,45		0,20		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2250 wird der Anteil der weiblichen Probanden dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 aufzeigte. Während der Dosissteigerungsphase zeigten 84,38 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC010 auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 93,75 % der Patienten. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2251: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten, Dosissteigerung		68	27			
	Ja	60 (88,24)	26 (96,3)	-0,0806 (-0,2112-0,05)	0,2885 (0,0343-2,4254)	0,9163 (0,8175-1,027)
	Nein	8 (11,76)	1 (3,7)			
	p*	0,44		0,09		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2251 zeigt den Anteil der männlichen Probanden auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 aufwies. 88,24 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm zeigten

mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. Im Placebo-Arm war dieser Wert bei 96,3 %. Dieser Behandlungseffekt war hier statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-2252: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,321	0,071-1,449	0,1395
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,703	0,273-1,807	0,464
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-2252 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion aufgezeigt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,464).

Tabelle 4-2253: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten, Erhaltungsphase		64	16			
	Ja	40 (62,5)	13 (81,25)	-0,1875 (-0,4465- 0,0715)	0,3846 (0,0994- 1,4889)	0,7692 (0,5685- 1,0408)
	Nein	24 (37,5)	3 (18,75)			
	p*	0,156		0,6236		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2253 stellt den Anteil der weiblichen Probanden dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 aufwies. 62,5 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 81,25 %. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2254: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten, Erhaltungsphase		68	27			
	Ja	47 (69,12)	18 (66,67)	0,0245 (-0,1827-0,2317)	1,119 (0,4322-2,8972)	1,0368 (0,7601-1,4142)
	Nein	21 (30,88)	9 (33,33)			
	p*	0,8167		0,0388		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2254 wird der Anteil der männlichen Probanden dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 aufwies. 69,12 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten in der Erhaltungsphase mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 66,67 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2255: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,755	0,353-1,615	0,4686
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,927	0,49-1,754	0,8155

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2255 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Probanden während der Erhaltungsphase bezüglich der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen hierbei nachgewiesen werden (p = 0,8155).

Tabelle 4-2256: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	12 (100)	2 (100)	628 (95)	215 (98,6)	175 (98,3)	69 (100)	815 (95,8)	286 (99)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	33 (5)	3 (1,4)	3 (1,7)	0 (0)	36 (4,2)	3 (1)
TOTAL	12 (100)	2 (100)	661 (100)	218 (100)	178 (100)	69 (100)	851 (100)	289 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2256 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Probanden in der Studie ARC010 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden 12 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe beobachtet, wobei alle nicht behandlungsbedingt waren. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 2 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, wovon ebenfalls alle sich als nicht behandlungsbedingt herausstellten. Während der Dosissteigerung zeigten sich 661 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion im AR101-Arm, hiervon waren 95 % nicht behandlungsbedingt. 218 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren 98,6 % nicht behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 178 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet, 98,3 % waren nicht behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 69 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet, hiervon waren alle nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2257: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	7 (100)	2 (100)	396 (91)	164 (99,4)	185 (92,5)	51 (100)	588 (91,6)	217 (99,5)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	39 (9)	1 (0,6)	15 (7,5)	0 (0)	54 (8,4)	1 (0,5)
TOTAL	7 (100)	2 (100)	435 (100)	165 (100)	200 (100)	51 (100)	642 (100)	218 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2257 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010. Während der initialen Aufdosierung wurden 7 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion im

AR101-Arm festgestellt, alle waren nicht behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 2 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in dieser Phase, ebenfalls alle nicht behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 435 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe, hiervon waren 91 % nicht behandlungsbedingt. 165 erwünschte Ereignisse traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 99,4 % waren nicht behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 200 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 92,5 % nicht behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 51 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet, hiervon waren alle nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2258: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	1 (100)	0 (0)	-	-	1 (100)	0 (0)
Grad 2	-	-	0 (0)	1 (100)	-	-	0 (0)	1 (100)
Grad 3	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
≥ 3	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2258 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010. In der Dosissteigerungsphase wurde 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe festgestellt mit dem Schweregrad 1. Im Placebo-Arm kam in dieser Phase ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten vor, welches den Schweregrad 2 zeigte. Beide Ereignisse waren nicht behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-2260).

Tabelle 4-2259: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Grad 2	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
≤ 2	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
≥ 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (145)								

Reaktion bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010

In der Tabelle 4-2259 ist die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010 dargestellt. Während der Dosissteigerung wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten im Placebo-Arm festgestellt, welches den Schweregrad 1 aufwies. Dieses Ereignis stellte sich als nicht behandlungsbedingt heraus (s. Tabelle 4-2261).

Tabelle 4-2260: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Quelle: (145)								

Tabelle 4-2261: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (145)								

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-2262: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	10 (100)	1 (100)	425 (94,4)	168 (90,8)	150 (95,5)	43 (93,5)	585 (94,8)	212 (91,4)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	25 (5,6)	17 (9,2)	7 (4,5)	3 (6,5)	32 (5,2)	20 (8,6)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	10 (100)	1 (100)	450 (100)	185 (100)	157 (100)	46 (100)	617 (100)	232 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	10 (100)	1 (100)	450 (100)	185 (100)	157 (100)	46 (100)	617 (100)	232 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2262 wird die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010 gezeigt. In der initialen Aufdosierung zeigten sich in der AR101-Gruppe 10 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma. In der Placebo-Gruppe waren es ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. Während der Dosissteigerungsphase wurden 450 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma im AR101-Arm beobachtet. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 185 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion. 157 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten mit Asthma in der AR101-

Gruppe. 46 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase festgestellt. Alle unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion zeigten den Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2263: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC010, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	8 (88,9)	3 (100)	619 (95,8)	185 (93,4)	206 (93,2)	73 (98,6)	833 (95,1)	261 (94,9)
Grad 2	1 (11,1)	0 (0)	27 (4,2)	13 (6,6)	15 (6,8)	1 (1,4)	43 (4,9)	14 (5,1)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	9 (100)	3 (100)	646 (100)	198 (100)	221 (100)	74 (100)	876 (100)	275 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	9 (100)	3 (100)	646 (100)	198 (100)	221 (100)	74 (100)	876 (100)	275 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2263 stellt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC010 dar. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm 9 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma festgestellt werden. In der Placebo-Gruppe waren es 3 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion. In der Dosissteigerungsphase wurden 646 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe beobachtet. In der Placebo-Gruppe waren es 198 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in dieser Phase. In der Erhaltungsphase wurden 221 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe festgestellt. 74 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet. Auch hier zeigten all diese Ereignisse den Schweregrad von ≤ 2 auf.

Tabelle 4-2264: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im gesamten Verlauf der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma, gesamte Studie		56	14			
	Ja	52 (92,86)	14 (100)	-0,0714 (-0,2074-0,0645)	-	0,9286 (0,8635-0,9985)
	Nein	4 (7,14)	0 (0)			
	p*	0,58		0,05		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2264 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC010 mit Asthma gezeigt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion aufwies. 92,86 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe zeigten alle Patienten mit Asthma mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion.

Tabelle 4-2265: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im gesamten Verlauf der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma, gesamte Studie		76	29			
	Ja	66 (86,84)	28 (96,55)	-0,0971 (-0,2281-0,0339)	0,2357 (0,0288-1,9299)	0,8994 (0,8047-1,0053)
	Nein	10 (13,16)	1 (3,45)			
	p*	0,28		0,15		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2265 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC010 ohne Asthma, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion aufwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 86,84 % der Patienten ohne Asthma mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe waren es 96,55 %. Es zeigte sich hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2266: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,186	0,024-1,468	0,1106
Asthma Nein vs. Ja	0,472	0,143-1,561	0,2186
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-2266 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC010 mit und ohne Asthma in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,2186).

Tabelle 4-2267: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma, initiale Aufdosierung		56	14			
	Ja	8 (14,29)	1 (7,14)	0,0714 (-0,1246- 0,2675)	2,1667 (0,2481- 18,925)	2 (0,2721- 14,6994)
	Nein	48 (85,71)	13 (92,86)			
	p*	0,68		0,04		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die

Tabelle 4-2267 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC010 mit Asthma, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierungsphase darstellte. 14,29 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe zeigten sich bei 7,14 % der Patienten mit Asthma mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hier vor.

Tabelle 4-2268: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma, initiale Aufdosierung		76	29			
	Ja	7 (9,21)	3 (10,34)	-0,0113 (-0,1369-0,1142)	0,8792 (0,2113-3,6583)	0,8904 (0,2468-3,2121)
	Nein	69 (90,79)	26 (89,66)			
	p*	1,00		0,05		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2268 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC010 ohne Asthma gezeigt, bei welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung beobachtet werden konnte. Aus der AR101-Gruppe zeigten 9,21 % der Patienten ohne Asthma mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung. In der Placebo-Gruppe konnte bei 10,34 % der Patienten ohne Asthma in dieser Phase mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion beobachtet werden. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2269: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,21	0,377-3,884	0,7486
Asthma Nein vs. Ja	0,723	0,277-1,889	0,5083

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2269 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC010 mit und ohne Asthma in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung dar. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,5083).

Tabelle 4-2270: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma, Dosissteigerung		56	14			
	Ja	50 (89,29)	14 (100)	-0,1071 (-0,2711-0,0568)	-	0,8929 (0,8154-0,9777)
	Nein	6 (10,71)	0 (0)			
	p*	0,34		0,18		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2270 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC010 mit Asthma dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase zeigte. Während der Dosissteigerungsphase zeigte sich bei 89,29 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC010. Im Placebo-Arm zeigten sich mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion bei allen Patienten mit Asthma.

Tabelle 4-2271: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma, Dosissteigerung		76	29			
	Ja	64 (84,21)	27 (93,1)	-0,0889 (-0,2344-0,0565)	0,3951 (0,0828-1,8858)	0,9045 (0,7872-1,0392)
	Nein	12 (15,79)	2 (6,9)			
	p*	0,34		0,15		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2271 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC010 ohne Asthma auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase aufwies. 84,21 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe

wiesen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerung auf, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 93,1 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2272: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,291	0,064-1,319	0,1094
Asthma Nein vs. Ja	0,564	0,204-1,56	0,2698
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-2272 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC010 mit und ohne Asthma während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,2698).

Tabelle 4-2273: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma, Erhaltungsphase		56	14			
	Ja	40 (71,43)	11 (78,57)	-0,0714 (-0,3319- 0,189)	0,6818 (0,1678- 2,7707)	0,9091 (0,6603- 1,2517)
	Nein	16 (28,57)	3 (21,43)			
	p*	0,74		0,25		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-2273 stellt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC010 mit Asthma dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufzeigte. 71,43 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm wiesen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase auf. In der Placebo-Gruppe waren es in dieser Phase 78,57 % der Patienten mit Asthma. Dieser Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-2274: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma, Erhaltungsphase		76	29			
	Ja	47 (61,84)	20 (68,97)	-0,0712 (-0,2768-0,1343)	0,7293 (0,2928-1,8168)	0,8967 (0,6634-1,212)
	Nein	29 (38,16)	9 (31,03)			
	p*	0,497		0,2127		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2274 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC010 ohne Asthma gezeigt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufwies. 61,84 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten in der Erhaltungsphase mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe war dieser Anteil bei 68,97 %. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2275: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,715	0,333-1,534	0,389
Asthma Nein vs. Ja	0,64	0,329-1,243	0,1876

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2275 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC010 mit und ohne Asthma während der Erhaltungsphase bezüglich der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,1876).

Tabelle 4-2276: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	10 (100)	1 (100)	423 (94)	183 (98,9)	147 (93,6)	46 (100)	580 (94)	230 (99,1)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	27 (6)	2 (1,1)	10 (6,4)	0 (0)	37 (6)	2 (0,9)
TOTAL	10 (100)	1 (100)	450 (100)	185 (100)	157 (100)	46 (100)	617 (100)	232 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2276 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus der Studie ARC010 mit Asthma dargestellt. In der initialen Aufdosierung wurden 10 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion im AR101-Arm beobachtet, wobei sich alle als nicht behandlungsbedingte Ereignisse herausstellten. Im Placebo-Arm war es insgesamt ein nicht behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. Während der Dosissteigerung zeigten sich 450 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe, hiervon waren 94 % nicht behandlungsbedingt. 185 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion traten in der Placebo-Gruppe in dieser Phase auf, wovon 98,9 % nicht behandlungsbedingt waren. In der Erhaltungsphase wurden 157 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet, 93,6 % davon nicht behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 46 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in dieser Phase festgestellt, hiervon waren alle nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2277: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	9 (100)	3 (100)	601 (93)	196 (99)	213 (96,4)	74 (100)	823 (93,9)	273 (99,3)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	45 (7)	2 (1)	8 (3,6)	0 (0)	53 (6,1)	2 (0,7)
TOTAL	9 (100)	3 (100)	646 (100)	198 (100)	221 (100)	74 (100)	876 (100)	275 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2277 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus der Studie ARC010 ohne Asthma. Während der initialen Aufdosierung wurden 9 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion im AR101-Arm festgestellt, hiervon waren alle nicht behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe konnten 3 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in dieser Phase festgestellt werden, ebenfalls alle nicht behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 646 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion im AR101-Arm, hiervon waren 93 % nicht behandlungsbedingt. 198 erwünschte Ereignisse traten in dieser Phase im Placebo-Arm auf, wovon 99 % nicht behandlungsbedingt waren. In der Erhaltungsphase wurden 221 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 96,4 % nicht behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 74 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion festgestellt, hiervon waren alle nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2278: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC010 mit Asthma in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Grad 2	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
≤ 2	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
≥ 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2278 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus der Studie ARC010 mit Asthma dargestellt. Im Placebo-Arm lag in der Dosissteigerungsphase 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion bei einem Patienten mit Asthma vor mit dem Schweregrad 1. Dieses Ereignis stellte sich als nicht behandlungsbedingt heraus (s. Tabelle 4-2280).

Tabelle 4-2279: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC010 ohne Asthma in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	1 (100)	0 (0)	-	-	1 (100)	0 (0)
Grad 2	-	-	0 (0)	1 (100)	-	-	0 (0)	1 (100)
Grad 3	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
≥ 3	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2279 stellt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus der Studie ARC010 ohne Asthma dar. In der Dosissteigerungsphase wurden 2 derartige Ereignisse, je eins im AR101-Arm und eins im Placebo-Arm, beobachtet. Beide Ereignisse waren nicht behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-2281).

Tabelle 4-2280: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC010 mit Asthma in der Studie ARC004

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (145)								

Tabelle 4-2281: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC010 ohne Asthma in der Studie ARC004

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Quelle: (145)								

Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen in der Studie ARC007

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-2282: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	306 (96,2)	66 (97,1)	5840 (93,6)	1364 (96)	263 (92,3)	85 (95,5)	6409 (93,7)	1515 (96)
Grad 2	12 (3,8)	2 (2,9)	393 (6,3)	56 (3,9)	22 (7,7)	4 (4,5)	427 (6,2)	62 (3,9)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	4 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	4 (0,1)	1 (0,1)
Grad 4	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)
Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	318 (100)	68 (100)	6233 (99,9)	1420 (99,9)	285 (100)	89 (100)	6836 (99,9)	1577 (99,9)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	5 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	5 (0,1)	1 (0,1)
TOTAL	318 (100)	68 (100)	6238 (100)	1421 (100)	285 (100)	89 (100)	6841 (100)	1578 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-2282 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 dargestellt. In der initialen Aufdosierung konnten in der AR101-Gruppe insgesamt 318 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren beobachtet werden, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe waren es 68 unerwünschte Ereignisse, ebenfalls mit einem Schweregrad ≤ 2. Während der Dosissteigerungsphase wurden 6238 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im AR101-Arm beobachtet, wovon 4 den Schweregrad 3 aufwiesen sowie eines den Schweregrad 4. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 1421 unerwünschte Ereignisse, eines zeigte den Schweregrad 3 an. 285 unerwünschte Ereignisse zeigten sich während der 300 mg täglich bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. 89 unerwünschte Ereignisse wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, welche ebenfalls alle einen Schweregrad von ≤ 2 zeigten.

Tabelle 4-2283: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	128 (94,8)	35 (97,2)	3516 (93,4)	291 (85,8)	113 (95)	23 (79,3)	3757 (93,5)	349 (86,4)
Grad 2	7 (5,2)	1 (2,8)	235 (6,2)	47 (13,9)	6 (5)	6 (20,7)	248 (6,2)	54 (13,4)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	14 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (0,3)	0 (0)
Grad 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
≤ 2	135 (100)	36 (100)	3751 (99,6)	338 (99,7)	119 (100)	29 (100)	4005 (99,7)	403 (99,8)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	14 (0,4)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	14 (0,3)	1 (0,2)
TOTAL	135 (100)	36 (100)	3765 (100)	339 (100)	119 (100)	29 (100)	4019 (100)	404 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-2283 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm insgesamt 135 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren festgestellt werden, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe waren es 36 unerwünschte Ereignisse, alle zeigten einem Schweregrad ≤ 2. In der Dosissteigerungsphase wurden 3765 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 14 den Schweregrad 3 zeigten. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 339 unerwünschte Ereignisse, einer mit dem Schweregrad 5. 119 unerwünschte Ereignisse zeigten sich bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren während der 300 mg täglich in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. 29 unerwünschte Ereignisse wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-2284: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, gesamte Studie		226	114			
	Ja	224 (99,12)	109 (95,61)	0,035 (0,003-0,067)	5,1376 (0,981-26,9049)	1,0366 (0,9948-1,0802)
	Nein	2 (0,88)	5 (4,39)			
	p*	0,0447		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2284 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC007 aufwies. 99,12 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe waren es 95,61 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2285: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, gesamte Studie		111	54			
	Ja	110 (99,1)	50 (92,59)	0,0651 (0,0093-0,1208)	8,8 (0,959-80,7542)	1,0703 (0,9905-1,1565)
	Nein	1 (0,9)	4 (7,41)			
	p*	0,0399		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2285 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC007 zeigte. Aus der AR101-Gruppe zeigten 99,1 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 92,59 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2286: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	6,337	1,691-23,743	0,0062
Alter 12-17 vs. 4-11	0,657	0,203-2,128	0,4832
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-2286 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,4832).

Tabelle 4-2287: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren; initiale Aufdosierung		226	114			
	Ja	133 (58,85)	41 (35,96)	0,2288 (0,1163- 0,3414)	2,5463 (1,5989- 4,055)	1,6363 (1,2515- 2,1395)
	Nein	93 (41,15)	73 (64,04)			
	p*	<0,0001		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

In der Tabelle 4-2287 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierungsphase in der Studie ARC007 aufzeigte. 58,85 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC007 auf. In der Placebo-Gruppe war dieser Anteil bei 35,96 %.

Tabelle 4-2288: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren; initiale Aufdosierung		111	54			
	Ja	54 (48,65)	16 (29,63)	0,1902 (0,0295-0,3509)	2,25 (1,1256-4,4976)	1,6419 (1,0435-2,5835)
	Nein	57 (51,35)	38 (70,37)			
	p*	0,0204		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2288 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren gezeigt, bei welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 beobachtet werden konnte. Aus der AR101-Gruppe zeigten 48,65 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 29,63 %.

Tabelle 4-2289: Unerwünschte Ereignisse während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,451	1,665-3,607	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,687	0,469-1,008	0,0551

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2289 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse während der Aufdosierung dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,0551).

Tabelle 4-2290: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren; Dosissteigerung		226	114			
	Ja	217 (96,02)	107 (93,86)	0,0216 (-0,0261-0,0693)	1,5774 (0,5719-4,3503)	1,023 (0,9693-1,0797)
	Nein	9 (3,98)	7 (6,14)			
	p*	0,375		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2290 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 aufzeigte. 96,02 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC007 auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 93,86 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2291: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren; Dosissteigerung		111	54			
	Ja	106 (95,5)	49 (90,74)	0,0475 (-0,03-0,1251)	2,1633 (0,5985-7,8195)	1,0524 (0,9577-1,1565)
	Nein	5 (4,5)	5 (9,26)			
	p*	0,2982		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2291 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 aufwies. 95,5 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren zeigten mind.

ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe war dieser Wert bei 90,74 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2292: Unerwünschte Ereignisse während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,78	0,804-3,94	0,1552
Alter 12-17 vs. 4-11	0,761	0,337-1,718	0,5107
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-2292 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Probanden im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,5107).

Tabelle 4-2293: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren; 300 mg täglich		226	114			
	Ja	86 (38,05)	39 (34,21)	0,0384 (-0,0701- 0,147)	1,1813 (0,7376- 1,892)	1,1123 (0,8207- 1,5076)
	Nein	140 (61,95)	75 (65,79)			
	p*	0,4878		0,0004		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Die Tabelle 4-2293 stellt den Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 aufzeigte. Bei 38,05 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten sich mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 34,21 %. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2294: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren; 300 mg täglich		111	54			
	Ja	34 (30,63)	17 (31,48)	-0,0085 (-0,1588-0,1418)	0,961 (0,4763-1,939)	0,973 (0,6003-1,577)
	Nein	77 (69,37)	37 (68,52)			
	p*	0,9116		0,0369		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2294 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Erhaltungsphase in der Studie ARC007 zeigte. 30,63 % der Patienten aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 31,48 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren. Es zeigte sich hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2295: Unerwünschte Ereignisse während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,109	0,75-1,64	0,6054
Alter 12-17 vs. 4-11	0,769	0,517-1,144	0,1943

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2295 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der 300 mg täglich bezüglich der unerwünschten Ereignisse dar. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,1943).

Tabelle 4-2296: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	44 (13,8)	19 (27,9)	1600 (25,6)	847 (59,6)	83 (29,1)	71 (79,8)	1727 (25,2)	937 (59,4)
Behandlungs-bedingt	274 (86,2)	49 (72,1)	4638 (74,4)	574 (40,4)	202 (70,9)	18 (20,2)	5114 (74,8)	641 (40,6)
TOTAL	318 (100)	68 (100)	6238 (100)	1421 (100)	285 (100)	89 (100)	6841 (100)	1578 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-2296 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden 318 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe beobachtet, wobei 86,2 % behandlungsbedingt waren. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 68 unerwünschte Ereignisse, wovon sich 72,1 % als behandlungsbedingt herausstellten. Während der Dosissteigerung zeigten sich 6238 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm, hiervon waren 74,4 % behandlungsbedingt. 1421 unerwünschte Ereignisse traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren 40,4 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 285 unerwünschte Ereignisse beobachtet, 70,9 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 89 unerwünschte Ereignisse beobachtet, hiervon waren 20,2 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2297: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	8 (5,9)	10 (27,8)	577 (15,3)	240 (70,8)	35 (29,4)	25 (86,2)	620 (15,4)	275 (68,1)
Behandlungs-bedingt	127 (94,1)	26 (72,2)	3188 (84,7)	99 (29,2)	84 (70,6)	4 (13,8)	3399 (84,6)	129 (31,9)
TOTAL	135 (100)	36 (100)	3765 (100)	339 (100)	119 (100)	29 (100)	4019 (100)	404 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-2297 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Probanden zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007. Während der initialen Aufdosierung wurden 135 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm festgestellt, 94,1 % davon behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 36 unerwünschte Ereignisse in dieser Phase, 72,2 % davon waren behandlungsbedingt. In der

Dosissteigerungsphase zeigten sich 3765 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe, hiervon waren 84,7 % behandlungsbedingt. 339 erwünschte Ereignisse traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 29,2 % waren behandlungsbedingt. Während der 30 mg täglich wurden 119 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 70,6 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 29 unerwünschte Ereignisse beobachtet, hiervon waren 13,8 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2298: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	-	-	-	-	-
Grad 2	-	-	1 (50)	0 (0)	-	-	1 (50)	0 (0)
Grad 3	-	-	0 (0)	1 (100)	-	-	0 (0)	1 (100)
Grad 4	-	-	1 (50)	0 (0)	-	-	1 (50)	0 (0)
Grad 5	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	1 (50)	0 (0)	-	-	1 (50)	0 (0)
≥ 3	-	-	1 (50)	1 (100)	-	-	1 (50)	1 (100)
TOTAL	-	-	2 (100)	1 (100)	-	-	2 (100)	1 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-2298 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007. In der Dosissteigerungsphase wurden 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei einem Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon beide nicht behandlungsbedingt waren (s. Tabelle 4-2300). Im Placebo-Arm kam in dieser Phase ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis mit dem Schweregrad 3 vor, welches nicht behandlungsdingt war (s. Tabelle 4-2300).

Tabelle 4-2299: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	-				-
Grad 2	-	-	-	0 (0)				0 (0)
Grad 3	-	-	-	0 (0)				0 (0)
Grad 4	-	-	-	0 (0)				0 (0)
Grad 5				1 (100)				1 (100)
≤ 2	-	-	-	0 (0)				0 (0)
≥ 3	-	-	-	1 (100)				1 (100)
TOTAL	-	-	-	1 (100)				1 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-2299 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Probanden zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 dargestellt. Während der Dosissteigerung wurde 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bei einem Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Placebo-Gruppe nachgewiesen, welches nicht behandlungsbedingt war (s. Tabelle 4-2301).

Tabelle 4-2300: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	2 (100)	1 (100)	-	-	2 (100)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	2 (100)	1 (100)	-	-	2 (100)	1 (100)
Quelle: (149)								

Tabelle 4-2301: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	-	1 (100)	-	-	1 (100)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	-	0 (0)	-	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	1 (100)	-
Quelle: (149)								

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-2302: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	170 (96,6)	33 (97,1)	4108 (93)	555 (91,7)	168 (95,5)	31 (91,2)	4446 (93,2)	619 (92)
Grad 2	6 (3,4)	1 (2,9)	294 (6,7)	48 (7,9)	8 (4,5)	3 (8,8)	308 (6,5)	52 (7,7)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	13 (0,3)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	13 (0,3)	1 (0,1)
Grad 4	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)
Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)
≤ 2	176 (100)	34 (100)	4402 (99,7)	603 (99,7)	176 (100)	34 (100)	4754 (99,7)	671 (99,7)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	14 (0,3)	2 (0,3)	0 (0)	0 (0)	14 (0,3)	2 (0,3)
TOTAL	176 (100)	34 (100)	4416 (100)	605 (100)	176 (100)	34 (100)	4768 (100)	673 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-2302 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007. In der initialen Aufdosierung zeigten sich in der AR101-Gruppe insgesamt 176 unerwünschte Ereignisse bei den weiblichen Patienten, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es 34 unerwünschte Ereignisse, welche alle den Schweregrad ≤ 2 aufwiesen. Während der Dosissteigerungsphase wurden 4416 unerwünschte Ereignisse bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon zeigten 13 den Schweregrad 3 sowie eines den Schweregrad 4 an. In der

Placebo-Gruppe waren es in dieser Phase 605 unerwünschte Ereignisse, eines davon mit einem Schweregrad von 3. 176 unerwünschte Ereignisse zeigten sich während der 300 mg täglich bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe, dabei alle mit dem Schweregrad ≤ 2. 34 unerwünschte Ereignisse wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-2303: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	264 (95,3)	68 (97,1)	5248 (93,9)	1100 (95,2)	208 (91,2)	77 (91,7)	5720 (93,9)	1245 (95,1)
Grad 2	13 (4,7)	2 (2,9)	334 (6)	55 (4,8)	20 (8,8)	7 (8,3)	367 (6)	64 (4,9)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	5 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (0,1)	0 (0)
Grad 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	277 (100)	70 (100)	5582 (99,9)	1155 (100)	228 (100)	84 (100)	6087 (99,9)	1309 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	5 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (0,1)	0 (0)
TOTAL	277 (100)	70 (100)	5587 (100)	1155 (100)	228 (100)	84 (100)	6092 (100)	1309 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-2303 wird die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007 gezeigt. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm 277 unerwünschte Ereignisse bei den männlichen Patienten festgestellt werden, all diese wiesen einen Schweregrad von ≤ 2 auf. In der Placebo-Gruppe waren es 70 unerwünschte Ereignisse, wovon alle einem Schweregrad ≤ 2 zeigten. In der Dosissteigerungsphase wurden 5587 unerwünschte Ereignisse bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe festgestellt, wovon 5 den Schweregrad von 3 zeigten. In der Placebo-Gruppe waren es 1155 unerwünschte Ereignisse in dieser Phase mit dem Schweregrad ≥ 2. 228 unerwünschte Ereignisse zeigten sich bei den männlichen Patienten während der 300 mg täglich im AR101-Arm, wovon alle einen schweren Schweregrad von ≥ 2 aufwiesen. 84 unerwünschte Ereignisse wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 zeigten.

Tabelle 4-2304: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den weiblichen Patienten; gesamte Studie		119	66			
	Ja	118 (99,16)	60 (90,91)	0,0825 (0,0251-0,1399)	11,8 (1,3888-100,2625)	1,0908 (1,0088-1,1793)
	Nein	1 (0,84)	6 (9,09)			
	p*	0,0088		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2304 wird der Anteil der weiblichen Probanden gezeigt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC007 aufwies. 999,16 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe waren es 90,91 % der weiblichen Patienten.

Tabelle 4-2305: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den männlichen Patienten, gesamte Studie		218	102			
	Ja	216 (99,08)	99 (97,06)	0,0202 (-0,0089-0,0494)	3,2727 (0,5383-19,8969)	1,0209 (0,9846-1,0584)
	Nein	2 (0,92)	3 (2,94)			
	p*	0,3317		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2305 stellt den Anteil der männlichen Probanden dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC007 aufwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 99,08 % der männlichen Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe war dieser Anteil bei 97,06 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2306: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	6,132	1,633-23,021	0,0072
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,427	0,132-1,379	0,1548
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-2306 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,1548).

Tabelle 4-2307: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den weiblichen Patienten, initiale Aufdosierung		119	66			
	Ja	69 (57,98)	20 (30,3)	0,2768 (0,1265- 0,4271)	3,174 (1,6756- 6,0123)	1,9134 (1,287- 2,8447)
	Nein	50 (42,02)	46 (69,7)			
	p*	0,0003		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Die Tabelle 4-2307 zeigt den Anteil der weiblichen Probanden auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierungsphase in der Studie ARC007 aufwies. 57,98 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 30,3 %.

Tabelle 4-2308: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den männlichen Patienten, initiale Aufdosierung		218	102			
	Ja	118 (54,13)	37 (36,27)	0,1785 (0,061-0,296)	2,073 (1,2781-3,3622)	1,4922 (1,1224-1,9838)
	Nein	100 (45,87)	65 (63,73)			
	p*	0,0029		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2308 wird der Anteil der männlichen Probanden gezeigt, bei welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe zeigten 54,13 % der männlichen Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 36,27 %.

Tabelle 4-2309: Unerwünschte Ereignisse während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,43	1,653-3,571	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,021	0,705-1,478	0,9135

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2309 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Probanden in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse während der initialen Aufdosierung. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,9135).

Tabelle 4-2310: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den weiblichen Patienten, Dosissteigerung		119	66			
	Ja	116 (97,48)	59 (89,39)	0,0809 (0,0128-0,1489)	4,5876 (1,1445-18,3879)	1,0904 (0,9986-1,1907)
	Nein	3 (2,52)	7 (10,61)			
	p*	0,0361		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2310 wird der Anteil der weiblichen Probanden dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 aufzeigte. Während der Dosissteigerungsphase zeigten 97,48 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC007 auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 89,39 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2311: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den männlichen Patienten, Dosissteigerung		218	102			
	Ja	207 (94,95)	97 (95,1)	-0,0014 (-0,0527-0,0498)	0,97 (0,328-2,8686)	0,9985 (0,9463-1,0535)
	Nein	11 (5,05)	5 (4,9)			
	p*	0,9561		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2311 zeigt den Anteil der männlichen Probanden auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 aufwies. 94,95 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes

Ereignis. Im Placebo-Arm war dieser Wert bei 95,1 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2312: Unerwünschte Ereignisse während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,771	0,8-3,921	0,159
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,942	0,418-2,127	0,8863
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-2312 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse aufgezeigt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8863).

Tabelle 4-2313: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den weiblichen Patienten, 300 mg täglich		119	66			
	Ja	47 (39,5)	18 (27,27)	0,1222 (-0,0214-0,2658)	1,7407 (0,9046-3,3499)	1,4482 (0,9212-2,2766)
	Nein	72 (60,5)	48 (72,73)			
	p*	0,0953		0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Die Tabelle 4-2313 stellt den Anteil der weiblichen Probanden dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 aufwies. 39,5 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 27,27 %. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2314: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den männlichen Patienten, 300 mg täglich		218	102			
	Ja	73 (33,49)	38 (37,25)	-0,0377 (-0,1496-0,0742)	0,8479 (0,5194-1,3842)	0,8988 (0,6568-1,2301)
	Nein	145 (66,51)	64 (62,75)			
	p*	0,5092		0,027		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2314 wird der Anteil der männlichen Probanden dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 aufwies. 33,49 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten in der Erhaltungsphase mind. ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 37,25 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2315: Unerwünschte Ereignisse während der 300 mg täglich aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,107	0,749-1,637	0,6102
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,024	0,7-1,497	0,9033

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2315 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Probanden während der 300 mg täglich bezüglich der unerwünschten Ereignisse auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen hierbei nachgewiesen werden (p = 0,9033).

Tabelle 4-2316: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	24 (13,6)	8 (23,5)	726 (16,4)	399 (66)	34 (19,3)	23 (67,6)	784 (16,4)	430 (63,9)
Behandlungs-bedingt	152 (86,4)	26 (76,5)	3690 (83,6)	206 (34)	142 (80,7)	11 (32,4)	3984 (83,6)	243 (36,1)
TOTAL	176 (100)	34 (100)	4416 (100)	605 (100)	176 (100)	34 (100)	4768 (100)	673 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-2316 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Probanden in der Studie ARC007 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden 176 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe beobachtet, wobei 86,4 % behandlungsbedingt waren. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 34 unerwünschte Ereignisse, wovon sich 76,5 % als behandlungsbedingt herausstellten. Während der Dosissteigerung zeigten sich 4416 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm, hiervon waren 83,6 % behandlungsbedingt. 605 unerwünschte Ereignisse traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren 34 % behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 176 unerwünschte Ereignisse beobachtet, 80,7 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 34 unerwünschte Ereignisse beobachtet, hiervon waren 32,4 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2317: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	28 (10,1)	21 (30)	1451 (26)	688 (59,6)	84 (36,8)	73 (86,9)	1563 (25,7)	782 (59,7)
Behandlungs-bedingt	249 (89,9)	49 (70)	4136 (74)	467 (40,4)	144 (63,2)	11 (13,1)	4529 (74,3)	527 (40,3)
TOTAL	277 (100)	70 (100)	5587 (100)	1155 (100)	228 (100)	84 (100)	6092 (100)	1309 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-2317 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007. Während der initialen Aufdosierung wurden 277 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm festgestellt, 89,9 % davon war behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 70 unerwünschte Ereignisse in dieser Phase, 70 % davon waren behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten

sich 5587 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe, hiervon waren 74 % behandlungsbedingt. 1155 erwünschte Ereignisse traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 40,4 % waren behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 228 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 63,2 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 84 unerwünschte Ereignisse beobachtet, hiervon waren 13,1 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2318: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	-	-	-	-	-
Grad 2	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
Grad 3	-	-	0 (0)	1 (50)	-	-	0 (0)	1 (50)
Grad 4	-	-	1 (100)	0 (0)	-	-	1 (100)	0 (0)
Grad 5			0 (0)	1 (50)			0 (0)	1 (50)
≤ 2	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
≥ 3	-	-	1 (100)	2 (100)	-	-	1 (100)	2 (100)
TOTAL	-	-	1 (100)	2 (100)	-	-	1 (100)	2 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-2318 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007. In der Dosissteigerungsphase wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe mit dem Schweregrad 3 festgestellt. Im Placebo-Arm kamen in dieser Phase 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei den weiblichen Patienten vor. Eines zeigte den Schweregrad 3, das andere den Schweregrad 5. All diese unerwünschten Ereignisse wurden als nicht behandlungsbedingt eingestuft (s. Tabelle 4-2320).

Tabelle 4-2319: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	-	-	-	-	-
Grad 2	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Grad 4	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Grad 5	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-2319 ist die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007 dargestellt. In der Dosissteigerungsphase wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe beobachtet, welches nicht behandlungsbedingt war (s. Tabelle 4-2321).

Tabelle 4-2320: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	2 (100)	-	-	1 (100)	2 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	2 (100)	-	-	1 (100)	2 (100)
Quelle: (149)								

Tabelle 4-2321: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Quelle: (149)								

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-2322: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	238 (95,2)	44 (100)	5404 (94,9)	839 (95)	186 (92,1)	48 (92,3)	5828 (94,8)	931 (95,1)
Grad 2	12 (4,8)	0 (0)	283 (5)	43 (4,9)	16 (7,9)	4 (7,7)	311 (5,1)	47 (4,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	8 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (0,1)	0 (0)
Grad 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)
≤ 2	250 (100)	44 (100)	5687 (99,9)	882 (99,9)	202 (100)	52 (100)	6139 (99,9)	978 (99,9)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	8 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	8 (0,1)	1 (0,1)
TOTAL	250 (100)	44 (100)	5695 (100)	883 (100)	202 (100)	52 (100)	6147 (100)	979 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-2322 wird die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC007 gezeigt. In der initialen Aufdosierung zeigten sich in der AR101-Gruppe 250 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten mit Asthma, alle Ereignisse wiesen einen Schweregrad von ≤ 2 auf. In der Placebo-Gruppe waren es4 unerwünschte Ereignisse mit dem Schweregrad ≤ 2. Während der Dosissteigerungsphase wurden 5695 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten mit Asthma im AR101-Arm beobachtet, 8 Ereignisse wiesen hierbei den Schweregrad 3 auf. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 883 unerwünschte Ereignisse, einer mit dem Schweregrad 5. 202 unerwünschte Ereignisse

zeigten sich während der 300 mg täglich bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe, alle davon mit dem Schweregrad ≤ 2. 52 unerwünschte Ereignisse wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase festgestellt, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2 zeigten.

Tabelle 4-2323: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	196 (96,6)	57 (95)	3952 (91,7)	816 (93)	190 (94,1)	60 (90,9)	4338 (92)	933 (93)
Grad 2	7 (3,4)	3 (5)	345 (8)	60 (6,8)	12 (5,9)	6 (9,1)	364 (7,7)	69 (6,9)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	10 (0,2)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	10 (0,2)	1 (0,1)
Grad 4	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)
Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	203 (100)	60 (100)	4297 (99,7)	876 (99,9)	202 (100)	66 (100)	4702 (99,8)	1002 (99,9)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	11 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	11 (0,2)	1 (0,1)
TOTAL	203 (100)	60 (100)	4308 (100)	877 (100)	202 (100)	66 (100)	4713 (100)	1003 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-2323 stellt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC007 dar. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm 203 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma festgestellt werden, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten. In der Placebo-Gruppe waren es 60 unerwünschte Ereignisse, ebenfalls mit einem Schweregrad von ≤ 2. In der Dosissteigerungsphase wurden 4308 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 10 Ereignisse den Schweregrad 3 sowie ein Ereignis den Schweregrad 4 zeigten. In der Placebo-Gruppe waren es 877 unerwünschte Ereignisse in dieser Phase, eines davon mit einem Schweregrad von 3. Während der 300 mg täglich wurden 202 unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe festgestellt, alle davon mit einem Schweregrad von ≤ 2. 66 unerwünschte Ereignisse wurden in der Placebo-Gruppe mit einem Schweregrad von ≤ 2 in dieser Phase beobachtet.

Tabelle 4-2324: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im gesamten Verlauf der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten mit Asthma, gesamte Studie		176	77			
	Ja	175 (99,43)	74 (96,1)	0,0333 (-0,0001-0,0667)	7,0946 (0,7261-69,3222)	1,0346 (0,9878-1,0837)
	Nein	1 (0,57)	3 (3,9)			
	p*	0,0854		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2324 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC007 mit Asthma gezeigt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis aufwies. 99,43 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 96,1 %. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-2325: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis im gesamten Verlauf der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma, gesamte Studie		161	91			
	Ja	159 (98,76)	85 (93,41)	0,0535 (0,0084-0,0986)	5,6118 (1,1085-28,4086)	1,0573 (0,9984-1,1196)
	Nein	2 (1,24)	6 (6,59)			
	p*	0,0277		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2325 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC007 ohne Asthma, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis aufwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 98,76 % der Patienten ohne Asthma mind. ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe waren es 93,41 %. Es zeigte sich hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2326: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	6,09	1,623-22,855	0,0074
Asthma Nein vs. Ja	0,54	0,159-1,836	0,3236
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-2326 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC007 mit und ohne Asthma in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,3236).

Tabelle 4-2327: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten mit Asthma, initiale Aufdosierung		176	77			
	Ja	103 (58,52)	26 (33,77)	0,2476 (0,1137- 0,3814)	2,7677 (1,5818- 4,8426)	1,7332 (1,2378- 2,4269)
	Nein	73 (41,48)	51 (66,23)			
	p*	0,0003		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Die Tabelle 4-2327 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC007 mit Asthma, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierungsphase darstellte. 58,52 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe zeigten sich bei 33,77 % der Patienten mit Asthma mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung.

Tabelle 4-2328: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma, initiale Aufdosierung		161	91			
	Ja	84 (52,17)	31 (34,07)	0,1811 (0,053-0,3091)	2,1114 (1,2397-3,5962)	1,5316 (1,1101-2,113)
	Nein	77 (47,83)	60 (65,93)			
	p*	0,0056		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2328 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC007 ohne Asthma gezeigt, bei welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung beobachtet werden konnte. Aus der AR101-Gruppe zeigten 52,17 % der Patienten ohne Asthma mind. ein unerwünschtes Ereignis während der initialen Aufdosierung. In der Placebo-Gruppe konnte bei 34,07 % der Patienten ohne Asthma in dieser Phase mind. ein unerwünschtes Ereignis beobachtet werden.

Tabelle 4-2329: Unerwünschte Ereignisse während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,405	1,635-3,536	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0,841	0,589-1,202	0,3424

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2329 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC007 mit und ohne Asthma in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse während der initialen Aufdosierung dar. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,3424).

Tabelle 4-2330: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten mit Asthma, Dosissteigerung		176	77			
	Ja	168 (95,45)	74 (96,1)	-0,0065 (-0,0611-0,0481)	0,8514 (0,2197-3,2998)	0,9932 (0,9398-1,0498)
	Nein	8 (4,55)	3 (3,9)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2330 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC007 mit Asthma dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerungsphase zeigte. Während der Dosissteigerungsphase zeigte sich bei 95,45 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Studie ARC007. Im Placebo-Arm war dieser Wert bei 96,1 %. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2331: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma, Dosissteigerung		161	91			
	Ja	155 (96,27)	82 (90,11)	0,0616 (0,0008-0,1225)	2,8354 (0,9754-8,2422)	1,0684 (0,9917-1,1511)
	Nein	6 (3,73)	9 (9,89)			
	p*	0,047		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2331 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC007 ohne Asthma auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der Dosissteigerungsphase aufwies. 96,27 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe wiesen mind. ein unerwünschtes

Ereignis während der Dosissteigerung auf, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 90,11 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2332: Unerwünschte Ereignisse während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,743	0,786-3,863	0,1716
Asthma Nein vs. Ja	0,742	0,333-1,653	0,4652
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-2332 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC007 mit und ohne Asthma während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,4652).

Tabelle 4-2333: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten mit Asthma, 300 mg täglich		176	77			
	Ja	58 (32,95)	23 (29,87)	0,0308 (-0,0941- 0,1558)	1,154 (0,6458- 2,0621)	1,1033 (0,7381- 1,649)
	Nein	118 (67,05)	54 (70,13)			
	p*	0,6285		0,003		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Die Tabelle 4-2333 stellt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC007 mit Asthma dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der 300 mg täglich aufzeigte. 32,95 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm wiesen mind. ein unerwünschtes Ereignis in der Erhaltungsphase auf. In der Placebo-Gruppe waren es in dieser Phase 29,87 % der Patienten mit Asthma. Dieser Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-2334: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma, 300 mg täglich		161	91			
	Ja	62 (38,51)	33 (36,26)	0,0225 (-0,1021-0,147)	1,1007 (0,6464-1,8744)	1,0619 (0,7596-1,4847)
	Nein	99 (61,49)	58 (63,74)			
	p*	0,7239		0,0036		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

In der Tabelle 4-2334 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC007 ohne Asthma gezeigt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis während der 300 mg täglich aufwies. 38,51 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten in der Erhaltungsphase mind. ein unerwünschtes Ereignis. In der Placebo-Gruppe war dieser Anteil bei 36,26 %. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2335: Unerwünschte Ereignisse während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,125	0,76-1,665	0,5567
Asthma Nein vs. Ja	1,294	0,896-1,869	0,1701
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-2335 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC007 mit und ohne Asthma während der Erhaltungsphase bezüglich der unerwünschten Ereignisse. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,1701).

Tabelle 4-2336: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	26 (10,4)	15 (34,1)	1291 (22,7)	548 (62,1)	73 (36,1)	44 (84,6)	1390 (22,6)	607 (62)
Behandlungs-bedingt	224 (89,6)	29 (65,9)	4404 (77,3)	335 (37,9)	129 (63,9)	8 (15,4)	4757 (77,4)	372 (38)
TOTAL	250 (100)	44 (100)	5695 (100)	883 (100)	202 (100)	52 (100)	6147 (100)	979 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-2336 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus der Studie ARC007 mit Asthma dargestellt. In der initialen Aufdosierung wurden 250 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm beobachtet, wobei sich 89,6 % als behandlungsbedingte Ereignisse herausstellten. Im Placebo-Arm waren es insgesamt 44 unerwünschte Ereignisse, wovon 65,9 % behandlungsbedingt waren. Während der Dosissteigerung zeigten sich 5695 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe, hiervon waren 77,3 % behandlungsbedingt. 883 unerwünschte Ereignisse traten in der Placebo-Gruppe in dieser Phase auf, wovon 37,9 % behandlungsbedingt waren. Während der 300 mg täglich wurden 202 unerwünschte Ereignisse beobachtet, 63,9 % davon behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 52 unerwünschte Ereignisse in dieser Phase festgestellt, hiervon waren 15,4 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2337: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	26 (12,8)	14 (23,3)	886 (20,6)	539 (61,5)	45 (22,3)	52 (78,8)	957 (20,3)	605 (60,3)
Behandlungs-bedingt	177 (87,2)	46 (76,7)	3422 (79,4)	338 (38,5)	157 (77,7)	14 (21,2)	3756 (79,7)	398 (39,7)
TOTAL	203 (100)	60 (100)	4308 (100)	877 (100)	202 (100)	66 (100)	4713 (100)	1003 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-2337 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus der Studie ARC007 ohne Asthma. Während der initialen Aufdosierung wurden 203 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm festgestellt, 87,2 % hiervon waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe konnten 60 unerwünschte Ereignisse in dieser Phase festgestellt werden, 76,7 % davon behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase

zeigten sich 4308 unerwünschte Ereignisse im AR101-Arm, hiervon waren 79,4 % behandlungsbedingt. 877 erwünschte Ereignisse traten in dieser Phase im Placebo-Arm auf, wovon 38,5 % behandlungsbedingt waren. Während der 300 mg täglich wurden 202 unerwünschte Ereignisse in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 77,7 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 66 unerwünschte Ereignisse festgestellt, hiervon waren 21,2 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2338: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC007 mit Asthma in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	-	-	-	-	-
Grad 2	-	-	1 (100)	0 (0)	-	-	1 (100)	0 (0)
Grad 3	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
Grad 4	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
Grad 5			0 (0)	1 (100)			0 (0)	1 (100)
≤ 2	-	-	1 (100)	0 (0)	-	-	1 (100)	0 (0)
≥ 3	-	-	0 (0)	1 (100)	-	-	0 (0)	1 (100)
TOTAL	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-2338 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus der Studie ARC007 mit Asthma dargestellt. Im AR101-Arm lag in der Dosissteigerungsphase 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bei einem Patienten mit Asthma vor mit dem Schweregrad 2. In der Placebo-Gruppe lag ein solches Ereignis mit dem Schweregrad 5 bei den Patienten vor. Beide Ereignisse wurden als nicht behandlungsbedingt eingestuft (s. Tabelle 4-2340).

Tabelle 4-2339: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC007 ohne Asthma in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	-	-	-	-	-
Grad 2	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
Grad 3	-	-	0 (0)	1 (100)	-	-	0 (0)	1 (100)
Grad 4	-	-	1 (100)	0 (0)	-	-	1 (100)	0 (0)
Grad 5			0 (0)	0 (0)			0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
≥ 3	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
TOTAL	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-2339 stellt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus der Studie ARC007 ohne Asthma dar. Während der Dosissteigerung wurde in der AR101-Gruppe ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bei den Patienten ohne Asthma festgestellt mit dem Schweregrad 4. Im Placebo-Arm kam in dieser Phase ebenfalls ein solches Ereignis mit dem Schweregrad 3 vor. Beide Ereignisse waren nicht behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-2341).

Tabelle 4-2340: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC007 mit Asthma in der Studie ARC004

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)

Tabelle 4-2341: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in der Studie ARC007 ohne Asthma in der Studie ARC004

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Quelle: (149)								

Studienabbrüche in der Studie ARC007

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-2342: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, die die Studie ARC007 abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, gesamte Studie		226	114			
	Ja	25 (11,06)	3 (2,63)	0,0843 (0,0224-0,1462)	4,602 (1,3589-15,5844)	4,2035 (1,2966-13,628)
	Nein	201 (88,94)	111 (97,37)			
	p*	0,0076		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2342 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, welcher die Studie ARC007 abbrach. 11,06 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe brachen die Studie ARC007 ab. In der Placebo-Gruppe waren es 2,63 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren.

Tabelle 4-2343: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, die die Studie ARC007 abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, gesamte Studie		111	54			
	Ja	16 (14,41)	2 (3,7)	0,1071 (0,0057-0,2085)	4,3789 (0,9689-19,7897)	3,8919 (0,9281-16,3209)
	Nein	95 (85,59)	52 (96,3)			
	p*	0,0384		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2343 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher die Studie ARC007 abbrach. Aus der AR101-Gruppe brachen 14,41 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren die Studie ab. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 3,7 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2344: Studienabbrüche (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,513	1,748-11,651	0,0018
Alter 12-17 vs. 4-11	1,362	0,724-2,561	0,3374

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2344 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die Studienabbrüche dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,3374).

Tabelle 4-2345: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, die die Studie ARC007 in der initialen Aufdosierung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren; initiale Aufdosierung		226	114			
	Ja	5 (2,21)	1 (0,88)	0,0134 (-0,0163-0,043)	2,5566 (0,2951-22,1454)	2,5221 (0,2982-21,3339)
	Nein	221 (97,79)	113 (99,12)			
	p*	0,6679		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2345 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher die Studie ARC007 in der initialen Aufdosierung abbrach. 2,21 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dem AR101-Arm brachen die Studie ARC007 in dieser Phase ab. In der Placebo-Gruppe brach ein Patient (0,88 %) die Studie in dieser Phase ab. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt gezeigt werden.

Tabelle 4-2346: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, die die Studie ARC007 in der initialen Aufdosierung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren; initiale Aufdosierung		111	54			
	Ja	4 (3,6)	1 (1,85)	0,0175 (-0,0382-0,0733)	1,9813 (0,2161-18,1679)	1,9459 (0,2228-16,9928)
	Nein	107 (96,4)	53 (98,15)			
	p*	1		0,0009		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2346 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren gezeigt, welcher die Studie ARC007 in der initialen Aufdosierung abbrach. Aus der AR101-Gruppe brachen 3,6 % der Patienten sowie 1,85 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren die Studie in dieser Phase ab. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2347: Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,269	0,484-10,63	0,2984
Alter 12-17 vs. 4-11	1,732	0,52-5,77	0,3708
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-2347 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,3708).

Tabelle 4-2348: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, die die Studie ARC007 in der Dosissteigerung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren; Dosissteigerung		226	114			
	Ja	20 (8,85)	2 (1,75)	0,071 (0,0156- 0,1263)	5,4369 (1,248- 23,6853)	5,0442 (1,1999- 21,2053)
	Nein	206 (91,15)	112 (98,25)			
	p*	0,0121		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

In der Tabelle 4-2348 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher die Studie ARC007 in der Dosissteigerung abbrach. 8,85 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe brachen die Studie ARC007 in dieser Phase ab. In der Placebo-Gruppe waren es 1,75 % der Patienten.

Tabelle 4-2349: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, die die Studie ARC007 in der Dosissteigerung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren; Dosissteigerung		111	54			
	Ja	12 (10,81)	1 (1,85)	0,0896 (0,002-0,1772)	6,4242 (0,813-50,7631)	5,8378 (0,7792-43,7403)
	Nein	99 (89,19)	53 (98,15)			
	p*	0,0623		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Die Tabelle 4-2349 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren auf, welcher die Studie ARC007 in der Dosissteigerung abbrach. 10,81 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren brachen die Studie in dieser Phase ab. In der Placebo-Gruppe war es einer der Patienten (1,85 %). Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2350: Studienabbrüche während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	5,765	1,739-19,114	0,0042
Alter 12-17 vs. 4-11	1,23	0,599-2,527	0,5735
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-2350 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die Studienabbrüche dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,5735).

Während der 300 mg täglich brach kein Patient aus beiden Behandlungsarmen die Studie ab.

→Geschlecht (Weiblich; Männlich)

Tabelle 4-2351: Anzahl der weiblichen Probanden, die die Studie ARC007 abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den weiblichen Patienten; gesamte Studie		119	66			
	Ja	15 (12,61)	2 (3,03)	0,0957 (0,0089-0,1826)	4,6154 (1,0217-20,8489)	4,1597 (0,9812-17,6344)
	Nein	104 (87,39)	64 (96,97)			
	p*	0,0308		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2351 wird der Anteil der weiblichen Probanden gezeigt, welcher die Studie ARC007 abbrach. 12,61 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 3,03 % der weiblichen Patienten aus der Placebo-Gruppe brachen die Studie ab. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2352: Anzahl der männlichen Probanden, die die Studie ARC007 abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den männlichen Patienten, gesamte Studie		218	102			
	Ja	26 (11,93)	3 (2,94)	0,0899 (0,0224-0,1574)	4,4688 (1,32-15,1281)	4,055 (1,2564-13,088)
	Nein	192 (88,07)	99 (97,06)			
	p*	0,0091		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2352 stellt den Anteil der männlichen Probanden dar, welcher die Studie ARC007 abbrach. Aus der AR101-Gruppe brachen 11,93 % der männlichen Patienten die Studie in dieser Phase ab. In der Placebo-Gruppe waren es 2,94 % der Patienten.

Tabelle 4-2353: Studienabbrüche (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,527	1,754-11,685	0,0018
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,061	0,562-2,004	0,8555
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-2353 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die Studienabbrüche dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8555).

Tabelle 4-2354: Anzahl der weiblichen Probanden, die die Studie ARC007 in der initialen Aufdosierung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den weiblichen Patienten, initiale Aufdosierung		119	66			
	Ja	2 (1,68)	0 (0)	0,0168 (-0,0143- 0,0479)	-	2,792 (0,136- 57,311)
	Nein	117 (98,32)	66 (100)			
	p*	0,5385		0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Die Tabelle 4-2354 zeigt den Anteil der weiblichen Probanden auf, die Studie ARC007 in der initialen Aufdosierung abbrach. 1,68 % der weiblichen Patientinnen aus der AR101-Gruppe sowie keine weibliche Patientin aus der Placebo-Gruppe brachen die Studie in dieser Phase ab. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2355: Anzahl der männlichen Probanden, die die Studie ARC007 in der initialen Aufdosierung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den männlichen Patienten, initiale Aufdosierung		218	102			
	Ja	7 (3,21)	2 (1,96)	0,0125 (-0,0264-0,0514)	1,6588 (0,3385-8,1291)	1,6376 (0,3463-7,7448)
	Nein	211 (96,79)	100 (98,04)			
	p*	0,7241		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2355 wird der Anteil der männlichen Probanden gezeigt, welcher die Studie ARC007 in der initialen Aufdosierung abbrach. 3,21 %der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe und 1,96 % der männlichen Patienten aus der Placebo-Gruppe brachen die Studie in dieser Phase ab. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2356: Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,21	0,471-10,366	0,3145
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,387	0,083-1,813	0,2282

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2356 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die Studienabbrüche in der initialen Aufdosierung Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,2282).

Tabelle 4-2357: Anzahl der weiblichen Probanden, die die Studie ARC007 in der Dosissteigerung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den weiblichen Patienten, Dosissteigerung		119	66			
	Ja	13 (10,92)	2 (3,03)	0,0789 (-0,0032-0,161)	3,9245 (0,8578-17,9562)	3,605 (0,8389-15,492)
	Nein	106 (89,08)	64 (96,97)			
	p*	0,0595		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2357 wird der Anteil der weiblichen Probanden dargestellt, welcher die Studie ARC007 in der Dosissteigerung abbrach. Während dieser Phase brachen 10,92 % der weiblichen Patienten die Studie ARC007 ab. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 3,03 %. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2358: Anzahl der männlichen Probanden, die die Studie ARC007 in der Dosissteigerung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den männlichen Patienten, Dosissteigerung		218	102			
	Ja	19 (8,72)	1 (0,98)	0,0774 (0,0204-0,1343)	9,6432 (1,2727-73,0645)	8,8899 (1,2066-65,497)
	Nein	199 (91,28)	101 (99,02)			
	p*	0,0077		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2358 zeigt den Anteil der männlichen Probanden auf, welcher die Studie ARC007 in der Dosissteigerung abbrach. 8,71 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm sowie ein männlicher Patient (0,98 %) aus dem Placebo-Arm brachen die Studie in dieser Phase ab.

Tabelle 4-2359: Studienabbrüche während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	5,862	1,767-19,453	0,0039
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,396	0,691-2,822	0,353
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-2359 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die Studienabbrüche aufgezeigt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,353).

Während der 300 mg täglich brach kein Patient aus beiden Behandlungsarmen die Studie ab.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-2360: Anzahl der Probanden mit Asthma, die die Studie ARC007 abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten mit Asthma, gesamte Studie		176	77			
	Ja	25 (14,2)	1 (1,3)	0,1291 (0,0477- 0,2104)	12,5828 (1,673- 94,6349)	10,9375 (1,509- 79,2776)
	Nein	151 (85,8)	76 (98,7)			
	p*	0,0019		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

In der Tabelle 4-2360 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC007 mit Asthma gezeigt, welcher die Studie ARC007 abbrach. 14,2 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe brachen die Studie ARC007 ab. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 1,3 %.

Tabelle 4-2361: Anzahl der Probanden ohne Asthma, die die Studie ARC007 abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten ohne Asthma, gesamte Studie		161	91			
	Ja	16 (9,94)	4 (4,4)	0,0554 (-0,0141-0,1249)	2,4 (0,7773-7,4105)	2,2609 (0,7793-6,5589)
	Nein	145 (90,06)	87 (95,6)			
	p*	0,118		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Die Tabelle 4-2361 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC007 ohne Asthma, welcher die Studie ARC007 abbrach. Aus der AR101-Gruppe 9,94 % der Patienten ohne Asthma die Studie ab. In der Placebo-Gruppe brachen 4,4 % der Patient ohne Asthma die Studie ab.

Tabelle 4-2362: Studienabbrüche (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,456	1,725-11,507	0,002
Asthma Nein vs. Ja	0,797	0,43-1,479	0,4727
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-2362 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC007 mit und ohne Asthma in Bezug auf die Studienabbrüche dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,4727).

Tabelle 4-2363: Anzahl der Probanden mit Asthma, die die Studie ARC007 in der initialen Aufdosierung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten mit Asthma, initiale Aufdosierung		176	77			
	Ja	6 (3,41)	0 (0)	0,0341 (-0,0067-0,0748)	-	5,729 (0,327-100,453)
	Nein	170 (96,59)	77 (100)			
	p*	0,1819		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2363 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC007 mit Asthma, welcher die Studie ARC007 während der initialen Aufdosierungsphase abbrach. 3,41 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm sowie kein Patient mit Asthma aus der Placebo-Gruppe brachen die Studie in dieser Phase ab. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2364: Anzahl der Probanden ohne Asthma, die die Studie ARC007 in der initialen Aufdosierung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten mit Asthma, initiale Aufdosierung		161	91			
	Ja	3 (1,86)	2 (2,2)	-0,0033 (-0,0392-0,0325)	0,8449 (0,1386-5,1524)	0,8478 (0,1443-4,9806)
	Nein	158 (98,14)	89 (97,8)			
	p*	1		0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2364 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC007 ohne Asthma gezeigt, welcher die Studie ARC007 während der initialen Aufdosierungsphase abbrach. 3 Patienten (1,86 %) mit Asthma aus dem AR101-Arm sowie kein Patient mit Asthma aus der Placebo-Gruppe brachen die Studie in dieser Phase ab. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2365: Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,257	0,481-10,583	0,302
Asthma Nein vs. Ja	0,866	0,26-2,884	0,815
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-2365 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC007 mit und ohne Asthma in Bezug auf die Studienabbrüche während der initialen Aufdosierung dar. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,815).

Tabelle 4-2366: Anzahl der Probanden mit Asthma, die die Studie ARC007 in der Dosissteigerung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten mit Asthma, Dosissteigerung		176	77			
	Ja	19 (10,8)	1 (1,3)	0,095 (0,0227- 0,1672)	9,1975 (1,2086- 69,9915)	8,3125 (1,1329- 60,9912)
	Nein	157 (89,2)	76 (98,7)			
	p*	0,01		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

In der Tabelle 4-2366 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC007 mit Asthma dargestellt, welcher die Studie ARC007 in der Dosissteigerungsphase abbrach. Während dieser Phase brachen 10,8 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm die Studie ARC007 ab. Im Placebo-Arm war es ein Patient (1,3 %) mit Asthma.

Tabelle 4-2367: Anzahl der Probanden ohne Asthma, die die Studie ARC007 in der Dosissteigerung abbrachen

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Studienabbrüche bei den Patienten ohne Asthma, Dosissteigerung		161	91			
	Ja	13 (8,07)	2 (2,2)	0,0588 (-0,0021-0,1196)	3,9088 (0,862-17,7247)	3,6739 (0,8478-15,9203)
	Nein	148 (91,93)	89 (97,8)			
	p*	0,0582		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2367 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC007 ohne Asthma auf, welcher die Studie ARC007 in der Dosissteigerungsphase abbrach. 8,07 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe brachen die Studie ARC007 während der Dosissteigerung ab, in der Placebo-Gruppe waren es 2,2 % der Patienten.

Tabelle 4-2368: Studienabbrüche während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	5,688	1,714-18,872	0,0045
Asthma Nein vs. Ja	0,785	0,39-1,582	0,4985

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2368 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC007 mit und ohne Asthma während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die Studienabbrüche dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,4985).

In beiden Behandlungsgruppen brach kein Patient während der 300 mg täglich die Studie ab.

Nicht erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse in der Studie ARC007

→Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)

Tabelle 4-2369: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	25 (89,3)	12 (92,3)	1138 (87,4)	609 (94,3)	63 (90)	56 (94,9)	1226 (87,6)	677 (94,3)
Grad 2	3 (10,7)	1 (7,7)	161 (12,4)	36 (5,6)	7 (10)	3 (5,1)	171 (12,2)	40 (5,6)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,2)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	1 (0,1)
Grad 4	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)
Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	28 (100)	13 (100)	1299 (99,8)	645 (99,8)	70 (100)	59 (100)	1397 (99,8)	717 (99,9)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	3 (0,2)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	3 (0,2)	1 (0,1)
TOTAL	28 (100)	13 (100)	1302 (100)	646 (100)	70 (100)	59 (100)	1400 (100)	718 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-2369 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 dargestellt. In der initialen Aufdosierung konnten in der AR101-Gruppe insgesamt 28 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren beobachtet werden, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe waren es 13 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, ebenfalls mit einem Schweregrad ≤ 2. Während der Dosissteigerungsphase wurden 1302 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im AR101-Arm beobachtet, wovon 2 den Schweregrad 3 und eines den Schweregrad 4 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 646 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, eines mit dem Schweregrad 3. 70 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion zeigten sich während der 300 mg täglich bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. 59 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-2370: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	4 (66,7)	5 (100)	437 (86)	165 (84,6)	27 (90)	19 (90,5)	468 (86)	189 (85,5)
Grad 2	2 (33,3)	0 (0)	71 (14)	29 (14,9)	3 (10)	2 (9,5)	76 (14)	31 (14)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)
≤ 2	6 (100)	5 (100)	508 (100)	194 (99,5)	30 (100)	21 (100)	544 (100)	220 (99,5)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)
TOTAL	6 (100)	5 (100)	508 (100)	195 (100)	30 (100)	21 (100)	544 (100)	221 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-2370 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm insgesamt 6 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren festgestellt werden, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe waren es 5 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, alle zeigten einem Schweregrad ≤ 2. In der Dosissteigerungsphase wurden 508 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon alle den Schweregrad ≤ 2 zeigten. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 195 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, eines mit dem Schweregrad 5. 30 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion zeigten sich bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren während der 300 mg täglich in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. 21 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-2371: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, gesamte Studie		226	114			
	Ja	189 (83,63)	100 (87,72)	-0,0409 (-0,1213-0,0395)	0,7151 (0,3692-1,3851)	0,9534 (0,8716-1,0428)
	Nein	37 (16,37)	14 (12,28)			
	p*	0,3186		0,0016		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2371 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC007 aufwies. 83,63 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe waren es 87,72 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2372: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, gesamte Studie		111	54			
	Ja	93 (83,78)	48 (88,89)	-0,0511 (-0,1657-0,0636)	0,6458 (0,2406-1,7336)	0,9426 (0,8319-1,0679)
	Nein	18 (16,22)	6 (11,11)			
	p*	0,3828		0,0288		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2372 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC007

zeigte. Aus der AR101-Gruppe zeigten 83,78 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 88,89 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2373: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,693	0,4-1,2	0,1901
Alter 12-17 vs. 4-11	1,04	0,614-1,76	0,8844
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-2373 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion dar. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,8844).

Tabelle 4-2374: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren; initiale Aufdosierung		226	114			
	Ja	25 (11,06)	11 (9,65)	0,0141 (-0,0551- 0,0834)	1,1646 (0,5513- 2,4602)	1,1464 (0,5852- 2,2459)
	Nein	201 (88,94)	103 (90,35)			
	p*	0,6894		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

In der Tabelle 4-2374 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierungsphase in der Studie ARC007 aufzeigte. 11,06 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC007 auf. In der Placebo-Gruppe war dieser Anteil bei 9,65 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2375: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren; initiale Aufdosierung		111	54			
	Ja	6 (5,41)	3 (5,56)	-0,0015 (-0,0753-0,0723)	0,9714 (0,2335-4,0419)	0,973 (0,2529-3,7427)
	Nein	105 (94,59)	51 (94,44)			
	p*	1		0,0041		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2375 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren gezeigt, bei welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 beobachtet werden konnte. Aus der AR101-Gruppe zeigten 5,41 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 5,56 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2376: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,121	0,578-2,174	0,7356
Alter 12-17 vs. 4-11	0,487	0,229-1,036	0,0618

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2376 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Aufdosierung dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,0618).

Tabelle 4-2377: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren; Dosissteigerung		226	114			
	Ja	185 (81,86)	99 (86,84)	-0,0498 (-0,1334-0,0337)	0,6837 (0,3606-1,2963)	0,9426 (0,8579-1,0357)
	Nein	41 (18,14)	15 (13,16)			
	p*	0,2422		0,0046		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2377 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 aufzeigte. 81,86 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC007 auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 86,94 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2378: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren; Dosissteigerung		111	54			
	Ja	91 (81,98)	47 (87,04)	-0,0506 (-0,1709-0,0698)	0,6777 (0,2674-1,7174)	0,9419 (0,823-1,078)
	Nein	20 (18,02)	7 (12,96)			
	p*	0,4102		0,0352		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2378 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der

Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 aufwies. 81,98 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zwischen 12 - 17 Jahren zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe war dieser Wert bei 87,04 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2379: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,682	0,403-1,155	0,1545
Alter 12-17 vs. 4-11	1,011	0,611-1,672	0,9666
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-2379 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Probanden im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,9666).

Tabelle 4-2380: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren; 300 mg täglich		226	114			
	Ja	36 (15,93)	31 (27,19)	-0,1126 (-0,2022- -0,0231)	0,5073 (0,2941- 0,875)	0,5858 (0,3833- 0,8953)
	Nein	190 (84,07)	83 (72,81)			
	p*	0,0137		0,2233		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Die Tabelle 4-2380 stellt den Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 aufzeigte. Bei 15,93 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten sich mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 27,19 %.

Tabelle 4-2381: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren; 300 mg täglich		111	54			
	Ja	21 (18,92)	13 (24,07)	-0,0516 (-0,1831-0,08)	0,7359 (0,336-1,6119)	0,7859 (0,4268-1,447)
	Nein	90 (81,08)	41 (75,93)			
	p*	0,4424		0,0871		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2381 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase in der Studie ARC007 zeigte. 18,92 % der Patienten aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 24,07 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren. Es zeigte sich hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2382: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,573	0,367-0,896	0,0146
Alter 12-17 vs. 4-11	1,063	0,668-1,693	0,7961

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2382 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Erhaltungsphase bezüglich der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion dar. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,7961)

Tabelle 4-2383: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	28 (100)	13 (100)	1286 (98,8)	642 (99,4)	69 (98,6)	59 (100)	1383 (98,8)	714 (99,4)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	16 (1,2)	4 (0,6)	1 (1,4)	0 (0)	17 (1,2)	4 (0,6)
TOTAL	28 (100)	13 (100)	1302 (100)	646 (100)	70 (100)	59 (100)	1400 (100)	718 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-2383 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden 28 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe beobachtet, wobei alle nicht behandlungsbedingt waren. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 13 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, wovon sich alle als nicht behandlungsbedingt herausstellten. Während der Dosissteigerung zeigten sich 1302 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion im AR101-Arm, hiervon waren 98,8 % nicht behandlungsbedingt. 646 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren 99,4 % nicht behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 70 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet, 98,6 % waren nicht behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 59 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet, hiervon waren alle nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2384: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	6 (100)	5 (100)	504 (99,2)	194 (99,5)	30 (100)	21 (100)	540 (99,3)	220 (99,5)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	4 (0,8)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	4 (0,7)	1 (0,5)
TOTAL	6 (100)	5 (100)	508 (100)	195 (100)	30 (100)	21 (100)	544 (100)	221 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-2384 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Probanden zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007. Während der initialen Aufdosierung wurden 6 unerwünschte Ereignisse ohne allergische

Reaktion im AR101-Arm festgestellt, alle nicht behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 5 nicht behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in dieser Phase. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 508 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe, hiervon waren 99,2 % nicht behandlungsbedingt. 195 unerwünschte Ereignisse traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 99,5 % waren nicht behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 30 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren alle nicht behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 21 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet, hiervon waren alle nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2385: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	-	-	-	-	-
Grad 2	-	-	1 (50)	0 (0)	-	-	1 (50)	0 (0)
Grad 3	-	-	0 (0)	1 (100)	-	-	0 (0)	1 (100)
Grad 4	-	-	1 (50)	0 (0)	-	-	1 (50)	0 (0)
Grad 5			0 (0)	0 (0)			0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	1 (50)	0 (0)	-	-	1 (50)	0 (0)
≥ 3	-	-	1 (50)	1 (100)	-	-	1 (50)	1 (100)
TOTAL	-	-	2 (100)	1 (100)	-	-	2 (100)	1 (100)
Quelle: (149)								

ARC007

Die Tabelle 4-2385 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007. In der Dosissteigerungsphase wurden 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, eines mit dem Schweregrad 2 und eines mit dem Schweregrad 4. Im Placebo-Arm kam in dieser Phase ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis mit dem Schweregrad 3 ohne allergische Reaktion vor. Alle Ereignisse waren hierbei nicht behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-2387)

Tabelle 4-2386: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	-	-	-	-	-
Grad 2	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 4	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 5				1 (100)				1 (100)
≤ 2	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
≥ 3	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (149)								

ARC007

In der Tabelle 4-2386 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 dargestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Placebo-Gruppe beobachtet, dieses zeigte den Schweregrad 5 an. Dieses stellte sich als nicht behandlungsbedingt heraus (s.

Tabelle 4-2388).

Tabelle 4-2387: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	2 (100)	1 (100)	-	-	2 (100)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	2 (100)	1 (100)	-	-	2 (100)	1 (100)
Quelle: (149)								

Tabelle 4-2388: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (149)								

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-2389: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	14 (82,4)	6 (100)	543 (88,3)	277 (87,9)	27 (87,1)	17 (94,4)	584 (88,1)	300 (88,5)
Grad 2	3 (17,6)	0 (0)	69 (11,2)	36 (11,4)	4 (12,9)	1 (5,6)	76 (11,5)	37 (10,9)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,3)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	2 (0,3)	1 (0,3)
Grad 4	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)
Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)
≤ 2	17 (100)	6 (100)	612 (99,5)	313 (99,4)	31 (100)	18 (100)	660 (99,5)	337 (99,4)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	3 (0,5)	2 (0,6)	0 (0)	0 (0)	3 (0,5)	2 (0,6)
TOTAL	17 (100)	6 (100)	615 (100)	315 (100)	31 (100)	18 (100)	663 (100)	339 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-2389 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007. In der initialen Aufdosierung zeigten sich in der AR101-Gruppe insgesamt 17 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es 6 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, welche alle den Schweregrad ≤ 2 aufwiesen. Während der Dosissteigerungsphase wurden 615 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe

beobachtet, hiervon zeigten 2 den Schweregrad 3 und eines den Schweregrad 4 an. In der Placebo-Gruppe waren es in dieser Phase 315 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, eines davon mit einem Schweregrad von 3 und eines mit dem Schweregrad 5. 31 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion zeigten sich während der 300 mg täglich bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe, alle dabei mit dem Schweregrad ≤ 2. 18 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-2390: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	15 (88,2)	11 (91,7)	1032 (86,4)	497 (94,5)	63 (91,3)	58 (93,5)	1110 (86,7)	566 (94,3)
Grad 2	2 (11,8)	1 (8,3)	163 (13,6)	29 (5,5)	6 (8,7)	4 (6,5)	171 (13,3)	34 (5,7)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	17 (100)	12 (100)	1195 (100)	526 (100)	69 (100)	62 (100)	1281 (100)	600 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	17 (100)	12 (100)	1195 (100)	526 (100)	69 (100)	62 (100)	1281 (100)	600 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-2390 wird die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007 gezeigt. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm 17 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten festgestellt werden, all diese wiesen einen Schweregrad von ≤ 2 auf. In der Placebo-Gruppe waren es 12 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, wovon alle einem Schweregrad ≤ 2 zeigten. In der Dosissteigerungsphase wurden 1195 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe festgestellt, alle mit dem Schweregrad ≤ 2 zeigte. In der Placebo-Gruppe waren es 526 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in dieser Phase mit dem Schweregrad ≤ 2. 69 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion zeigten sich bei den männlichen Patienten während der 300 mg täglich im AR101-Arm, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. 62 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 zeigten.

Tabelle 4-2391: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten; gesamte Studie		119	66			
	Ja	102 (85,71)	55 (83,33)	0,0238 (-0,084-0,1316)	1,2 (0,5252-2,7417)	1,0286 (0,9028-1,1719)
	Nein	17 (14,29)	11 (16,67)			
	p*	0,6651		0,0005		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2391 wird der Anteil der weiblichen Probanden gezeigt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC007 aufwies. 85,71 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe waren es 83,33 % der weiblichen Patienten. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2392: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten, gesamte Studie		218	102			
	Ja	180 (82,57)	93 (91,18)	-0,0861 (-0,1693--0,0028)	0,4584 (0,2126-0,9885)	0,9056 (0,8311-0,9867)
	Nein	38 (17,43)	9 (8,82)			
	p*	0,0427		0,0396		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2392 stellt den Anteil der männlichen Probanden dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC007 aufwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 82,57 % der männlichen Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe war dieser Anteil bei 91,18 %.

Tabelle 4-2393: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,692	0,399-1,198	0,1885
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,952	0,573-1,584	0,8508
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-2393 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion dargestellt. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8508).

Tabelle 4-2394: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten, initiale Aufdosierung		119	66			
	Ja	15 (12,61)	5 (7,58)	0,0503 (-0,0431- 0,1437)	1,7596 (0,6094- 5,0806)	1,6639 (0,633- 4,3734)
	Nein	104 (87,39)	61 (92,42)			
	p*	0,2913		0,0003		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Die Tabelle 4-2394 zeigt den Anteil der weiblichen Probanden auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierungsphase in der Studie ARC007 aufwies. 12,61 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 7,58 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2395: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten, initiale Aufdosierung		218	102			
	Ja	16 (7,34)	9 (8,82)	-0,0148 (-0,0779-0,0483)	0,8185 (0,3489-1,9203)	0,8318 (0,3805-1,8183)
	Nein	202 (92,66)	93 (91,18)			
	p*	0,6448		0,0008		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2395 wird der Anteil der männlichen Probanden gezeigt, bei welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe zeigten 7,34 % der männlichen Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 8,82 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt konnte hierbei beobachtet werden.

Tabelle 4-2396: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,131	0,584-2,192	0,7146
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,437	0,774-2,668	0,2505

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2396 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Probanden in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,2505).

Tabelle 4-2397: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten, Dosissteigerung		119	66			
	Ja	101 (84,87)	54 (81,82)	0,0306 (-0,0803-0,1414)	1,2469 (0,5593-2,7798)	1,0373 (0,9048-1,1893)
	Nein	18 (15,13)	12 (18,18)			
	p*	0,5891		0,0004		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2397 wird der Anteil der weiblichen Probanden dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 aufzeigte. Während der Dosissteigerungsphase zeigten 84,87 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC007 auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 81,82 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2398: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten, Dosissteigerung		218	102			
	Ja	175 (80,28)	92 (90,2)	-0,0992 (-0,1866--0,0118)	0,4424 (0,2126-0,9206)	0,89 (0,812-0,9756)
	Nein	43 (19,72)	10 (9,8)			
	p*	0,0261		0,0932		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2398 zeigt den Anteil der männlichen Probanden auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 aufwies. 80,28 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm zeigten

mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. Im Placebo-Arm war dieser Wert bei 90,2 %.

Tabelle 4-2399: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,682	0,403-1,156	0,1553
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,012	0,619-1,653	0,9635
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-2399 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion aufgezeigt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9635).

Tabelle 4-2400: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten, 300 mg täglich		119	66			
	Ja	20 (16,81)	11 (16,67)	0,0014 (-0,1109- 0,1137)	1,0101 (0,4511- 2,262)	1,0084 (0,5153- 1,9735)
	Nein	99 (83,19)	55 (83,33)			
	p*	0,9805		0,0085		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Die Tabelle 4-2400 stellt den Anteil der weiblichen Probanden dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 aufwies. 16,81 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der 300 mg täglich auf. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 16,67 %. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2401: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten, 300 mg täglich		218	102			
	Ja	37 (16,97)	33 (32,35)	-0,1538 (-0,251- -0,0566)	0,4274 (0,2478- 0,7372)	0,5246 (0,3495- 0,7874)
	Nein	181 (83,03)	69 (67,65)			
	p*	0,0019		0,5287		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2401 wird der Anteil der männlichen Probanden dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 aufwies. 16,97 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten in der Erhaltungsphase mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 32,35 %.

Tabelle 4-2402: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der 300 mg täglich aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,564	0,36-0,884	0,0124
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,7	0,437-1,121	0,1378

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2402 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Probanden während der 300 mg täglich bezüglich der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen hierbei nachgewiesen werden (p = 0,1378).

Tabelle 4-2403: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	17 (100)	6 (100)	610 (99,2)	313 (99,4)	31 (100)	18 (100)	658 (99,2)	337 (99,4)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	5 (0,8)	2 (0,6)	0 (0)	0 (0)	5 (0,8)	2 (0,6)
TOTAL	17 (100)	6 (100)	615 (100)	315 (100)	31 (100)	18 (100)	663 (100)	339 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-2403 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Probanden zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden 17 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe beobachtet, wobei alle nicht behandlungsbedingt waren. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 6 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, wovon ebenfalls alle als nicht behandlungsbedingt eingestuft wurden. Während der Dosissteigerung zeigten sich 615 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion im AR101-Arm, hiervon waren 99,2 % nicht behandlungsbedingt. 315 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren 99,4 % nicht behandlungsbedingt. Während der 300 mg wurden 31 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet, alle waren nicht behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 18 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet, hiervon waren ebenfalls alle nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2404: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	17 (100)	12 (100)	1180 (98,7)	523 (99,4)	68 (98,6)	62 (100)	1265 (98,8)	597 (99,5)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	15 (1,3)	3 (0,6)	1 (1,4)	0 (0)	16 (1,2)	3 (0,5)
TOTAL	17 (100)	12 (100)	1195 (100)	526 (100)	69 (100)	62 (100)	1281 (100)	600 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-2404 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007. Während der initialen Aufdosierung wurden 17 unerwünschte Ereignisse ohne allergische

Reaktion im AR101-Arm festgestellt, alle davon waren nicht behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe waren es insgesamt 12 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in dieser Phase, alle waren auch hier nicht behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 1195 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe, hiervon waren 98,7 % nicht behandlungsbedingt. 526 unerwünschte Ereignisse traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 99,4 % waren nicht behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 69 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 98,6 % nicht behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 62 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet, hiervon waren alle nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2405: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	-	-	-	-	-
Grad 2	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
Grad 3	-	-	0 (0)	1 (50)	-	-	0 (0)	1 (50)
Grad 4	-	-	1 (100)	0 (0)	-	-	1 (100)	0 (0)
Grad 5	-	-	0 (0)	1 (50)	-	-	0 (0)	1 (50)
≤ 2	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
≥ 3	-	-	1 (100)	2 (100)	-	-	1 (100)	2 (100)
TOTAL	-	-	1 (100)	2 (100)	-	-	1 (100)	2 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-2405 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007. In der Dosissteigerungsphase wurde 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe festgestellt mit dem Schweregrad 4. Im Placebo-Arm kamen in dieser Phase 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten vor. Eines zeigte dabei den Schweregrad 3, eines den Schweregrad 5. All diese Ereignisse wurden als nicht behandlungsbedingt eingestuft (s. Tabelle 4-2407).

Tabelle 4-2406: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	-	-	-	-	-
Grad 2	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Grad 4	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Grad 5			0 (0)				0 (0)	
≤ 2	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-2406 ist die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007 dargestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten im AR101-Arm festgestellt, welches nicht behandlungsbedingt war (s. Tabelle 4-2408).

Tabelle 4-2407: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	2 (100)	-	-	1 (100)	2 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	2 (100)	-	-	1 (100)	2 (100)
Quelle: (149)								

Tabelle 4-2408: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Quelle: (149)								

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-2409: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	15 (88,2)	10 (100)	960 (89,3)	401 (91,6)	57 (93,4)	35 (94,6)	1032 (89,5)	446 (92)
Grad 2	2 (11,8)	0 (0)	114 (10,6)	36 (8,2)	4 (6,6)	2 (5,4)	120 (10,4)	38 (7,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)
Grad 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
≤ 2	17 (100)	10 (100)	1074 (99,9)	437 (99,8)	61 (100)	37 (100)	1152 (99,9)	484 (99,8)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	1 (0,2)
TOTAL	17 (100)	10 (100)	1075 (100)	438 (100)	61 (100)	37 (100)	1153 (100)	485 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-2409 wird die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC007 gezeigt. In der initialen Aufdosierung zeigten sich in der AR101-Gruppe 17 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma, alle Ereignisse wiesen einen Schweregrad von ≤ 2 auf. In der Placebo-Gruppe waren es 10 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion mit dem Schweregrad ≤ 2. Während der Dosissteigerungsphase wurden 1075 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma im AR101-Arm beobachtet, 1 Ereignis wies hierbei den Schweregrad 3 auf. Im Placebo-Arm waren es in

dieser Phase 438 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, eines mit dem Schweregrad 5. 61 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion zeigten sich während der 300 mg täglich bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. 37 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase festgestellt, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2 zeigten.

Tabelle 4-2410: Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC007, aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	14 (82,4)	7 (87,5)	615 (83,7)	373 (92,6)	33 (84,6)	40 (93)	662 (83,7)	420 (92,5)
Grad 2	3 (17,6)	1 (12,5)	118 (16,1)	29 (7,2)	6 (15,4)	3 (7)	127 (16,1)	33 (7,3)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	1 (0,2)
Grad 4	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)
Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	17 (100)	8 (100)	733 (99,7)	402 (99,8)	39 (100)	43 (100)	789 (99,7)	453 (99,8)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,3)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	2 (0,3)	1 (0,2)
TOTAL	17 (100)	8 (100)	735 (100)	403 (100)	39 (100)	43 (100)	791 (100)	454 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-2410 stellt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC007 dar. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm 17 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma festgestellt werden, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten. In der Placebo-Gruppe waren es 8 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, ebenfalls mit einem Schweregrad von ≤ 2. In der Dosissteigerungsphase wurden 735 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon eines den Schweregrad 3 und eines den Schweregrad 4 zeigte. In der Placebo-Gruppe waren es 403 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in dieser Phase, eins wies den Schweregrad von 3 auf. Während der 300 mg täglich wurden 39 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe festgestellt, alle davon mit einem Schweregrad von ≤ 2. 43 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion wurden in der Placebo-Gruppe mit einem Schweregrad von ≤ 2 in dieser Phase beobachtet.

Tabelle 4-2411: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im gesamten Verlauf der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma, gesamte Studie		176	77			
	Ja	153 (86,93)	71 (92,21)	-0,0528 (-0,1381-0,0326)	0,5622 (0,2193-1,4413)	0,9428 (0,8646-1,0281)
	Nein	23 (13,07)	6 (7,79)			
	p*	0,2255		0,0047		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2411 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC007 mit Asthma gezeigt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion aufwies. 86,93 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 82,21 %. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-2412: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion im gesamten Verlauf der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma, gesamte Studie		161	91			
	Ja	129 (80,12)	77 (84,62)	-0,0449 (-0,1442-0,0544)	0,733 (0,3682-1,4592)	0,9469 (0,8427-1,064)
	Nein	32 (19,88)	14 (15,38)			
	p*	0,3753		0,0127		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2412 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC007 ohne Asthma, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion aufwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 80,12 % der Patienten ohne Asthma mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe waren es 84,62 %. Es zeigte sich hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2413: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,666	0,383-1,158	0,1496
Asthma Nein vs. Ja	0,566	0,342-0,937	0,0268
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-2413 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC007 mit und ohne Asthma in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion dargestellt. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0268).

Tabelle 4-2414: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma, initiale Aufdosierung		176	77			
	Ja	15 (8,52)	7 (9,09)	-0,0057 (-0,0811- 0,0698)	0,9317 (0,3639- 2,3851)	0,9375 (0,3982- 2,2072)
	Nein	161 (91,48)	70 (90,91)			
	p*	0,8827		0,0021		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Die Tabelle 4-2414 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC007 mit Asthma, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierungsphase darstellte. 8,52 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe war dies bei 9,09 % der Patienten mit Asthma zu beobachten. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hier vor.

Tabelle 4-2415: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma, initiale Aufdosierung		161	91			
	Ja	16 (9,94)	7 (7,69)	0,0225 (-0,0516-0,0965)	1,3241 (0,5235-3,3492)	1,2919 (0,5521-3,0232)
	Nein	145 (90,06)	84 (92,31)			
	p*	0,5522		0,0002		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2415 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC007 ohne Asthma gezeigt, bei welchen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung beobachtet werden konnte. Aus der AR101-Gruppe zeigten 9,94 % der Patienten ohne Asthma mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung. In der Placebo-Gruppe konnte bei 7,69 % der Patienten ohne Asthma in dieser Phase mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion beobachtet werden. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2416: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,119	0,577-2,167	0,7397
Asthma Nein vs. Ja	1,061	0,575-1,96	0,8494

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2416 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC007 mit und ohne Asthma in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung dar. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,8494).

Tabelle 4-2417: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma, Dosissteigerung		176	77			
	Ja	148 (84,09)	71 (92,21)	-0,0812 (-0,1725-0,0102)	0,4467 (0,1769-1,1276)	0,912 (0,8324-0,9992)
	Nein	28 (15,91)	6 (7,79)			
	p*	0,0815		0,0391		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2417 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC007 mit Asthma dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase zeigte. Während der Dosissteigerungsphase zeigte sich bei 84,09 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Studie ARC007. Im Placebo-Arm war dieser Wert bei 92,21 %.

Tabelle 4-2418: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion in der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma, Dosissteigerung		161	91			
	Ja	128 (79,5)	75 (82,42)	-0,0291 (-0,1309-0,0726)	0,8275 (0,427-1,6036)	0,9646 (0,8529-1,091)
	Nein	33 (20,5)	16 (17,58)			
	p*	0,5745		0,0064		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2418 zeigt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC007 ohne Asthma auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase aufwies. 79,5 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe wiesen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der

Dosissteigerung auf, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 82,42 %. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2419: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,66	0,389-1,122	0,1246
Asthma Nein vs. Ja	0,628	0,389-1,014	0,0569
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-2419 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC007 mit und ohne Asthma während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0569).

Tabelle 4-2420: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma, 300 mg täglich		176	77			
	Ja	32 (18,18)	18 (23,38)	-0,0519 (-0,1586- 0,0547)	0,7284 (0,3795- 1,3982)	0,7778 (0,4663- 1,2973)
	Nein	144 (81,82)	59 (76,62)			
	p*	0,3397		0,0498		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Die Tabelle 4-2420 stellt den Anteil der Probanden aus der Studie ARC007 mit Asthma dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der 300 mg täglich aufzeigte. 18,18 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm wiesen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während er 300 mg täglich auf. In der Placebo-Gruppe waren es in dieser Phase 2338 % der Patienten mit Asthma. Dieser Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-2421: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma, 300 mg täglich		161	91			
	Ja	25 (15,53)	26 (28,57)	-0,1304 (-0,2337- -0,0272)	0,4596 (0,2464- 0,8573)	0,5435 (0,3346- 0,8828)
	Nein	136 (84,47)	65 (71,43)			
	p*	0,0133		0,3627		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

In der Tabelle 4-2421 wird der Anteil der Probanden aus der Studie ARC007 ohne Asthma gezeigt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufwies. 15,53 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten in der Erhaltungsphase mind. ein unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe war dieser Anteil bei 28,57 %.

Tabelle 4-2422: Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,574	0,367-0,897	0,0149
Asthma Nein vs. Ja	0,997	0,642-1,547	0,9884
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-2422 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC007 mit und ohne Asthma während der Erhaltungsphase bezüglich der unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9884).

Tabelle 4-2423: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	17 (100)	10 (100)	1065 (99,1)	435 (99,3)	60 (98,4)	37 (100)	1142 (99)	482 (99,4)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	10 (0,9)	3 (0,7)	1 (1,6)	0 (0)	11 (1)	3 (0,6)
TOTAL	17 (100)	10 (100)	1075 (100)	438 (100)	61 (100)	37 (100)	1153 (100)	485 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-2423 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus der Studie ARC007 mit Asthma dargestellt. In der initialen Aufdosierung wurden 17 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion im AR101-Arm beobachtet, wobei sich alle als nicht behandlungsbedingte Ereignisse herausstellten. Im Placebo-Arm waren es insgesamt 10 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion, wovon ebenfalls alle nicht behandlungsbedingt waren. Während der Dosissteigerung zeigten sich 1075 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe, hiervon waren 99,21 % nicht behandlungsbedingt. 438 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion traten in der Placebo-Gruppe in dieser Phase auf, wovon 99,3 % nicht behandlungsbedingt waren. Während der 300 mg täglich wurden 61 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion beobachtet, 98,4 % davon nicht behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 37 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in dieser Phase festgestellt, hiervon waren alle nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2424: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	17 (100)	8 (100)	725 (98,6)	401 (99,5)	39 (100)	43 (100)	781 (98,7)	452 (99,6)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	10 (1,4)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)	10 (1,3)	2 (0,4)
TOTAL	17 (100)	8 (100)	735 (100)	403 (100)	39 (100)	43 (100)	791 (100)	454 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-2424 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus der Studie ARC007 ohne Asthma. Während der initialen Aufdosierung wurden 17 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion im

AR101-Arm festgestellt, alle hiervon waren nicht behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe konnten 8 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in dieser Phase festgestellt werden, alle davon nicht behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 735 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion im AR101-Arm, hiervon waren 98,6 % nicht behandlungsbedingt. 403 unerwünschte Ereignisse traten in dieser Phase im Placebo-Arm auf, wovon 99,5 % nicht behandlungsbedingt waren. Während der 300 mg täglich wurden 39 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren alle nicht behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 43 unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktion festgestellt, hiervon waren ebenfalls alle nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2425: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC007 mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	-	-	-	-	-
Grad 2	-	-	1 (100)	0 (0)	-	-	1 (100)	0 (0)
Grad 3	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
Grad 4	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
Grad 5	-	-	0 (0)	1 (100)	-	-	0 (0)	1 (100)
≤ 2	-	-	1 (100)	0 (0)	-	-	1 (100)	0 (0)
≥ 3	-	-	0 (0)	1 (100)	-	-	0 (0)	1 (100)
TOTAL	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-2425 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus der Studie ARC007 mit Asthma dargestellt. Im AR101-Arm lag in der Dosissteigerungsphase 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ohne allergische Reaktion bei einem Patienten mit Asthma mit dem Schweregrad 2 vor. In der Placebo-Gruppe lag ebenfalls ein solches Ereignis bei den Patienten mit dem Schweregrad 5 vor. Beide Ereignisse stellte sich als nicht behandlungsbedingt heraus (s. Tabelle 4-2427).

Tabelle 4-2426: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC007 ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	-	-	-	-	-
Grad 2	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
Grad 3	-	-	0 (0)	1 (100)	-	-	0 (0)	1 (100)
Grad 4	-	-	1 (100)	0 (0)	-	-	1 (100)	0 (0)
Grad 5	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
≥ 3	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
TOTAL	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-2426 stellt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten aus der Studie ARC007 ohne Asthma dar. In der Dosissteigerungsphase wurde 1 derartiges Ereignis im AR101-Arm beobachtet mit dem Schweregrad 4 und eines im Placebo-Arm mit dem Schweregrad 3. Beide waren nicht behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-2428).

Tabelle 4-2427: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC007 mit Asthma

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Quelle: (149)								

Tabelle 4-2428: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne allergische Reaktion bei den Patienten in der Studie ARC007 ohne Asthma

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Quelle: (149)								

4.3.1.3.2.11 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse– RCT

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie ARC003

Hypersensitivität in der Studie ARC003

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-2429: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	310 (96,3)	38 (100)	4375 (94)	403 (92)	1704 (96,5)	152 (84)	6389 (94,8)	593 (90,3)
Grad 2	12 (3,7)	0 (0)	274 (5,9)	35 (8)	60 (3,4)	29 (16)	346 (5,1)	64 (9,7)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	4 (0,1)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)	5 (0,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	322 (100)	38 (100)	4649 (99,9)	438 (100)	1764 (99,9)	181 (100)	6735 (99,9)	657 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	4 (0,1)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)	5 (0,1)	0 (0)
TOTAL	322 (100)	38 (100)	4653 (100)	438 (100)	1765 (100)	181 (100)	6740 (100)	657 (100)
Quelle:(143)								

In der Tabelle 4-2429 wird die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt. Während der initialen Aufdosierung wurden 322 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 38. Während der Dosissteigerung kamen 4653 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe auf, davon wurden 4 als schwer eingestuft. In der Placebo-Gruppe waren es 438 derartiger Ereignisse mit dem Schweregrad ≤ 2. 1765 hypersensitive Reaktionen wurden in der Erhaltungsphase im AR101-Arm festgestellt, eines davon war schwer. 181 waren es in der Erhaltungsphase, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2430: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	181 (92,8)	17 (70,8)	3194 (94,9)	45 (93,8)	846 (94,1)	8 (72,7)	4221 (94,7)	70 (84,3)
Grad 2	14 (7,2)	7 (29,2)	168 (5)	3 (6,3)	43 (4,8)	3 (27,3)	225 (5)	13 (15,7)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	3 (0,1)	0 (0)	10 (1,1)	0 (0)	13 (0,3)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	195 (100)	24 (100)	3362 (99,9)	48 (100)	889 (98,9)	11 (100)	4446 (99,7)	83 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	3 (0,1)	0 (0)	10 (1,1)	0 (0)	13 (0,3)	0 (0)
TOTAL	195 (100)	24 (100)	3365 (100)	48 (100)	899 (100)	11 (100)	4459 (100)	83 (100)
Quelle:(143)								

Die Tabelle 4-2430 zeigt die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahre auf. In der initialen Aufdosierung wurden 195 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm festgestellt. Im Placebo-Arm waren es 24 in dieser Phase. Während der Dosissteigerung wurden 3365 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe nachgewiesen, davon 3 mit dem Schweregrad 3. In der Placebo-Gruppe waren es 48 derartiger Ereignisse, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. 899 hypersensitive Reaktionen wurden in der Erhaltungsphase im AR101-Arm beobachtet, 10 hatten den Schweregrad 3. 11 solcher Reaktionen waren es in der Erhaltungsphase, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2431: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		238	89			
	Ja	205 (86,13)	62 (69,66)	0,1647 (0,0705-0,259)	2,7053 (1,5108-4,8441)	1,2364 (1,0682-1,4312)
	Nein	33 (13,87)	27 (30,34)			
	p*	0,0006		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen

Quelle:(143)

In der Tabelle 4-2431 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Studie ARC003 aufzeigte. 86,13 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion auf, in der Placebo-Gruppe waren es 69,66 %.

Tabelle 4-2432: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		134	35			
	Ja	120 (89,55)	24 (68,57)	0,2098 (0,0777-0,3419)	3,9286 (1,5922-9,6932)	1,306 (1,036-1,6464)
	Nein	14 (10,45)	11 (31,43)			
	p*	0,0019		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2432 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Studie ARC003 aufwies. Bei 89,55 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion, in der Placebo-Gruppe bei 68,57 %.

Tabelle 4-2433: Hypersensitive Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,017	1,847-4,927	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	1,201	0,714-2,019	0,4904

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2433 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,4904).

Tabelle 4-2434: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, initiale Aufdosierung		238	89			
	Ja	107 (44,96)	18 (20,22)	0,2473 (0,129-0,3657)	3,2218 (1,8096-5,7361)	2,2229 (1,4375-3,4374)
	Nein	131 (55,04)	71 (79,78)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

In der Tabelle 4-386 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 aufwies. 44,96 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion auf, in der Placebo-Gruppe waren es 20,22 %.

Tabelle 4-2435: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, initiale Aufdosierung		134	35			
	Ja	67 (50)	10 (28,57)	0,2143 (0,029-0,3996)	2,5 (1,1146-5,6072)	1,75 (1,0092-3,0347)
	Nein	67 (50)	25 (71,43)			
	p*	0,0234		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2435 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 aufwies. Bei 50 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion, in der Placebo-Gruppe bei 28,57 %.

Tabelle 4-2436: Hypersensitive Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,964	1,855-4,737	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	1,282	0,872-1,883	0,2061
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quellle:(143)			

Die Tabelle 4-2436 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion in der initialen Aufdosierung. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,2061).

Tabelle 4-2437: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Dosissteigerung		238	89			
	Ja	189 (79,41)	53 (59,55)	0,1986 (0,0918- 0,3054)	2,6199 (1,5465- 4,4385)	1,3335 (1,1105- 1,6014)
	Nein	49 (20,59)	36 (40,45)			
	p*	0,0003		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle:(143)						

In der Tabelle 4-2437 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003 zeigte. 79,41 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion in dieser Phase auf, in der Placebo-Gruppe waren es 59,55 %.

Tabelle 4-2438: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Dosissteigerung		134	35			
	Ja	104 (77,61)	15 (42,86)	0,3475 (0,1777-0,5174)	4,6222 (2,1124-10,114)	1,8109 (1,2222-2,6833)
	Nein	30 (22,39)	20 (57,14)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2438 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003 aufwies. Bei 77,61 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 42,86 %.

Tabelle 4-2439: Hypersensitive Reaktionen in der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,134	2,028-4,845	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,76	0,496-1,164	0,2065

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quellle:(143)

Die Tabelle 4-2439 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion in der Dosissteigerungsphase auf. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen festgestellt werden (p = 0,2065).

Tabelle 4-2440: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Erhaltungsphase		238	89			
	Ja	115 (48,32)	40 (44,94)	0,0338 (-0,0878-0,1554)	1,1453 (0,7024-1,8676)	1,0751 (0,825-1,4011)
	Nein	123 (51,68)	49 (55,06)			
	p*	0,5864		0,0014		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

In der Tabelle 4-388 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren gezeigt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 aufwies. 48,32 % der Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion in dieser Phase auf, in der Placebo-Gruppe waren es 44,94 %. Es lag hier kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2441: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Erhaltungsphase		134	35			
	Ja	54 (40,3)	8 (22,86)	0,1744 (-0,0049-0,3537)	2,2781 (0,9629-5,3899)	1,7631 (0,9273-3,3522)
	Nein	80 (59,7)	27 (77,14)			
	p*	0,0566		0,0003		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2441 stellt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren dar, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 aufwies. Bei 40,3 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 22,86 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hier vor.

Tabelle 4-2442: Hypersensitive Reaktionen in der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,37	0,902-2,083	0,1401
Alter 12-17 vs. 4-11	0,629	0,429-0,922	0,0176
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle:(143)			

Die Tabelle 4-2442 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion in der Erhaltungsphase auf. Ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen konnte nachgewiesen werden (p = 0,0176).

Tabelle 4-2443: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	5 (1,6)	1 (2,6)	149 (3,2)	86 (19,6)	100 (5,7)	114 (63)	254 (3,8)	201 (30,6)
Behandlungs-bedingt	317 (98,4)	37 (97,4)	4504 (96,8)	352 (80,4)	1665 (94,3)	67 (37)	6486 (96,2)	456 (69,4)
TOTAL	322 (100)	38 (100)	4653 (100)	438 (100)	1765 (100)	181 (100)	6740 (100)	657 (100)
Quelle:(143)								

In der Tabelle 4-389 ist die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 gezeigt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 4653 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren 96,8 % behandlungsbedingt. 438 hypersensitive Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 80,4 % hierbei behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 1765 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, 94,3 % waren hierbei behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 181 hypersensitive Reaktionen, 37 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2444: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	80 (2,4)	10 (20,8)	47 (5,2)	8 (72,7)	127 (2,8)	18 (21,7)
Behandlungs-bedingt	195 (100)	24 (100)	3285 (97,6)	38 (79,2)	852 (94,8)	3 (27,3)	4332 (97,2)	65 (78,3)
TOTAL	195 (100)	24 (100)	3365 (100)	48 (100)	899 (100)	11 (100)	4459 (100)	83 (100)
Quelle:(143)								

Die Tabelle 4-2444 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003. In der Dosissteigerung zeigten sich 3365 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon 97,6 % behandlungsbedingt. 48 hypersensitive Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 79,2 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 899 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, 94,8 % waren behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 11 hypersensitive Reaktionen, 27,3 % waren hierbei behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2445: Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	1 (33,3)	-	-	-	1 (33,3)	-
Grad 2	-	-	2 (66,7)	-	-	-	2 (66,7)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	3 (100)	-	-	-	3 (100)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	3 (100)	-	-	-	3 (100)	-
Quelle:(143)								

Die Tabelle 4-2445 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 auf. In der AR101-Gruppe konnten in der Dosissteigerungsphase 3 schwerwiegende hypersensitive Reaktion nachgewiesen werden, welche alle behandlungsbedingt waren (s. Tabelle 4-2447).

Tabelle 4-2446: Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Grad 2	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Grad 3	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-
Grad 4 oder 5	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≥ 3	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-
TOTAL	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-
Quelle:(143)								

Die Tabelle 4-2446 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 auf. In der AR101-Gruppe konnte in der Erhaltungsphase 1 behandlungsbedingte schwerwiegende hypersensitive Reaktion festgestellt werden (s. Tabelle 4-2448).

Tabelle 4-2447: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	3 (100)	-	-	-	3 (100)	-
TOTAL	-	-	3 (100)	-	-	-	3 (100)	-
Quelle:(143)								

Tabelle 4-2448: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0	-
Behandlungs-bedingt	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-
TOTAL	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-
Quelle:(143)								

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-2449: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	220 (94)	22 (100)	3014 (93,3)	140 (90,3)	812 (92,3)	55 (87,3)	4046 (93,1)	217 (90,4)
Grad 2	14 (6)	0 (0)	211 (6,5)	15 (9,7)	58 (6,6)	8 (12,7)	283 (6,5)	23 (9,6)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	6 (0,2)	0 (0)	10 (1,1)	0 (0)	16 (0,4)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	234 (100)	22 (100)	3225 (99,8)	155 (100)	870 (98,9)	63 (100)	4329 (99,6)	240 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	6 (0,2)	0 (0)	10 (1,1)	0 (0)	16 (0,4)	0 (0)
TOTAL	234 (100)	22 (100)	3231 (100)	155 (100)	880 (100)	63 (100)	4345 (100)	240 (100)
Quelle:(143)								

In der Tabelle 4-2449 wird die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den weiblichen Patienten aufgezeigt. Während der initialen Aufdosierung wurden 234 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe festgestellt. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 22. In der Dosissteigerung kamen 3231 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe auf, davon wurden 6 mit dem Schweregrad 3 eingestuft. In der Placebo-Gruppe waren es 155 derartiger Ereignisse mit dem Schweregrad ≤ 2. 880 hypersensitive Reaktionen wurden in der Erhaltungsphase im AR101-Arm festgestellt, 10 davon waren als schwer eingestuft. 63 solcher Reaktionen waren es in der Erhaltungsphase, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2450: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	271 (95,8)	33 (82,5)	4555 (95,2)	308 (93,1)	1738 (97,4)	105 (81,4)	6564 (95,8)	446 (89,2)
Grad 2	12 (4,2)	7 (17,5)	231 (4,8)	23 (6,9)	45 (2,5)	24 (18,6)	288 (4,2)	54 (10,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)	2 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	283 (100)	40 (100)	4786 (100)	331 (100)	1783 (99,9)	129 (100)	6852 (100)	500 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)	2 (0)	0 (0)
TOTAL	283 (100)	40 (100)	4787 (100)	331 (100)	1784 (100)	129 (100)	6854 (100)	500 (100)
Quelle:(143)								

Die Tabelle 4-2450 zeigt die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den männlichen Patienten. In der initialen Aufdosierung wurden 283 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm festgestellt. Im Placebo-Arm waren es 40 solcher Reaktionen in dieser Phase. Während der Dosissteigerung wurden 4787 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe nachgewiesen, davon 1 mit dem Schweregrad 3. In der Placebo-Gruppe waren es 331 derartiger Ereignisse, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. 1784 hypersensitive Reaktionen wurden in der Erhaltungsphase im AR101-Arm beobachtet, 1 hatte den Schweregrad 3. 129 solcher Reaktionen waren es in der Erhaltungsphase, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2451: Anzahl an weiblichen Patienten mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		164	48			
	Ja	144 (87,8)	33 (68,75)	0,1905 (0,0711-0,31)	3,2727 (1,5169-7,0608)	1,2772 (1,0466-1,5585)
	Nein	20 (12,2)	15 (31,25)			
	p*	0,0018		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

In der Tabelle 4-2451 wird der Anteil der weiblichen Patienten dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Studie ARC003 aufzeigte. 87,8 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion auf, in der Placebo-Gruppe waren es 68,75 %.

Tabelle 4-2452: Anzahl an männlichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		208	76			
	Ja	181 (87,02)	53 (69,74)	0,1728 (0,0728-0,2729)	2,9092 (1,5419-5,4887)	1,2478 (1,0664-1,4601)
	Nein	27 (12,98)	23 (30,26)			
	p*	0,0007		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2452 zeigt den Anteil der männlichen Patienten, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Studie ARC003 aufwies. Bei 87,02 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion, in der Placebo-Gruppe bei 69,74 %.

Tabelle 4-2453: Hypersensitive Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,051	1,87-4,98	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,027	0,632-1,667	0,9154

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quellle:(143)

Die Tabelle 4-2453 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8154).

Tabelle 4-2454: Anzahl an weiblichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, initiale Aufdosierung		164	48			
	Ja	79 (48,17)	10 (20,83)	0,2734 (0,1146-0,4321)	3,5318 (1,6501-7,5591)	2,3122 (1,3026-4,1044)
	Nein	85 (51,83)	38 (79,17)			
	p*	0,0007		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

In der Tabelle 4-2454 wird der Anteil der weiblichen Patienten dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 aufwies. 48,17 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion auf, in der Placebo-Gruppe waren es 20,83 %.

Tabelle 4-2455: Anzahl an männlichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, initiale Aufdosierung		208	76			
	Ja	95 (45,67)	18 (23,68)	0,2199 (0,0913-0,3485)	2,7089 (1,4941-4,9116)	1,9284 (1,2545-2,9643)
	Nein	113 (54,33)	58 (76,32)			
	p*	0,0008		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2455 zeigt den Anteil der männlichen Patienten, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 aufwies. Bei 45,67 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion, in der Placebo-Gruppe bei 23,68 %.

Tabelle 4-2456: Hypersensitive Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,005	1,882-4,798	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,053	0,727-1,525	0,7837
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle:(143)			

Die Tabelle 4-2456 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion in der initialen Aufdosierung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,7837).

Tabelle 4-2457: Anzahl an weiblichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Dosissteigerung		164	48			
	Ja	132 (80,49)	25 (52,08)	0,284 (0,1431- 0,425)	3,795 (1,9122- 7,5317)	1,5454 (1,1661- 2,048)
	Nein	32 (19,51)	23 (47,92)			
	p*	<0,0001		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle:(143)						

In der Tabelle 4-2457 wird der Anteil der weiblichen Patienten dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003 zeigte. 80,49 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion in dieser Phase auf, in der Placebo-Gruppe waren es 52,08 %.

Tabelle 4-2458: Anzahl an männlichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion,		208	76			
	Ja	161 (77,4)	43 (56,58)	0,2082 (0,0901-	2,6289 (1,5047-	1,3681 (1,1087-

Dosissteigerung	Nein	47 (22,6)	33 (43,42)	0,3264)	4,593)	1,6881)
	p*	0,0006		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2458 zeigt den Anteil der männlichen Patienten, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003 aufwies. Bei 77,4 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 56,38 %.

Tabelle 4-2459: Hypersensitive Reaktionen in der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,044	1,975-4,692	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,069	0,707-1,615	0,7517

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2459 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion in der Dosissteigerung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,7517).

Tabelle 4-2460: Anzahl an weiblichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Erhaltungsphase		164	48			
	Ja	80 (48,78)	19 (39,58)	0,092 (-0,0685-0,2524)	1,4536 (0,7554-2,7971)	1,2323 (0,8402-1,8076)
	Nein	84 (51,22)	29 (60,42)			
	p*	0,2613		0,0014		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

In der Tabelle 4-2460 wird der Anteil der weiblichen Patienten gezeigt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 aufwies. 48,78 % der weiblichen Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion in

dieser Phase auf, in der Placebo-Gruppe waren es 39,58 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-2461: Anzahl an männlichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Erhaltungsphase		208	76			
	Ja	89 (42,79)	29 (38,16)	0,0463 (-0,0832-0,1758)	1,2121 (0,7076-2,0762)	1,1214 (0,809-1,5543)
	Nein	119 (57,21)	47 (61,84)			
	p*	0,4833		0,0016		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2461 stellt den Anteil der männlichen Patienten dar, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 aufwies. Bei 42,79 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 38,16 %. Es lag hier kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2462: Hypersensitive Reaktionen in der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,305	0,861-1,978	0,2097
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,22	0,852-1,747	0,2782

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2462 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion in der Erhaltungsphase auf. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,2782).

Tabelle 4-2463: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	2 (0,9)	1 (4,5)	95 (2,9)	32 (20,6)	76 (8,6)	43 (68,3)	173 (4)	76 (31,7)
Behandlungs-bedingt	232 (99,1)	21 (95,5)	3136 (97,1)	123 (79,4)	804 (91,4)	20 (31,7)	4172 (96)	164 (68,3)
TOTAL	234 (100)	22 (100)	3231 (100)	155 (100)	880 (100)	63 (100)	4345 (100)	240 (100)
Quelle:(143)								

In der Tabelle 4-2463 ist die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC003 gezeigt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 3231 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren 97,1 % behandlungsbedingt. 155 hypersensitive Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 79,4 % hierbei behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 880 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, 91,4 % waren hierbei behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 63 hypersensitive Reaktionen, 31,7 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2464: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	3 (1,1)	0 (0)	134 (2,8)	64 (19,3)	71 (4)	79 (61,2)	208 (3)	143 (28,6)
Behandlungs-bedingt	280 (98,9)	40 (100)	4653 (97,2)	267 (80,7)	1713 (96)	50 (38,8)	6646 (97)	357 (71,4)
TOTAL	283 (100)	40 (100)	4787 (100)	331 (100)	1784 (100)	129 (100)	6854 (100)	500 (100)
Quelle:(143)								

Die Tabelle 4-2464 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC003. In der Dosissteigerung zeigten sich 4787 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon 97,2 % behandlungsbedingt. 331 hypersensitive Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 80,7 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 1784 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, 96 % waren behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 129 hypersensitive Reaktionen, 38,8 % waren hierbei behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2465: Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	1 (50)	-	0 (0)	-	1 (33,3)	-
Grad 2	-	-	1 (50)	-	0 (0)	-	1 (33,3)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	1 (100)	-	1 (33,3)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	2 (100)	-	0 (0)	-	2 (66,7)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	1 (100)	-	1 (33,3)	-
TOTAL	-	-	2 (100)	-	1 (100)	-	3 (100)	-
Quelle:(143)								

Die Tabelle 4-2465 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC003 auf. In der AR101-Gruppe konnten in der Dosissteigerungsphase 2 schwerwiegende hypersensitive Reaktion nachgewiesen werden. In der Erhaltungsphase lag im AR101-Arm eine schwerwiegende hypersensitive Reaktion vor. Diese 3 Reaktionen stellten sich als behandlungsbedingt heraus (s. Tabelle 4-2467).

Tabelle 4-2466: Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Grad 2	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Quelle:(143)								

In der Tabelle 4-2466 wird die Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC003 dargestellt. In der AR101-Gruppe konnte in der Dosissteigerungsphase 1 schwerwiegende hypersensitive Reaktion nachgewiesen werden, welches behandlungsbedingt war (s. Tabelle 4-2468).

Tabelle 4-2467: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	2 (100)	-	1 (100)	-	3 (100)	-
TOTAL	-	-	2 (100)	-	1 (100)	-	3 (100)	-
Quelle:(143)								

Tabelle 4-2468: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Quelle:(143)								

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-2469: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Nordamerika	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	427 (96,4)	49 (87,5)	6382 (94,4)	350 (93,8)	1993 (96)	89 (86,4)	8802 (94,8)	488 (91,7)
Grad 2	16 (3,6)	7 (12,5)	376 (5,6)	23 (6,2)	74 (3,6)	14 (13,6)	466 (5)	44 (8,3)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	6 (0,1)	0 (0)	10 (0,5)	0 (0)	16 (0,2)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	443 (100)	56 (100)	6758 (99,9)	373 (100)	2067 (99,5)	103 (100)	9268 (99,8)	532 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	6 (0,1)	0 (0)	10 (0,5)	0 (0)	16 (0,2)	0 (0)
TOTAL	443 (100)	56 (100)	6764 (100)	373 (100)	2077 (100)	103 (100)	9284 (100)	532 (100)
Quelle:(143)								

In der Tabelle 4-2469 wird die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten aus Nordamerika dargestellt. Während der initialen Aufdosierung wurden 443 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 356. Während der Dosissteigerung wurden 6764 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe nachgewiesen, davon wurden 6 schwer eingestuft. In der Placebo-Gruppe waren es 373 derartiger Ereignisse mit dem Schweregrad ≤ 2. 2077 hypersensitive Reaktionen wurden in der Erhaltungsphase im AR101-Arm festgestellt, 10 davon waren als schwer eingestuft. 103 waren es in der Erhaltungsphase, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2470: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Europa	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	64 (86,5)	6 (100)	1187 (94,7)	98 (86,7)	557 (94,9)	71 (79,8)	1808 (94,4)	175 (84,1)
Grad 2	10 (13,5)	0 (0)	66 (5,3)	15 (13,3)	29 (4,9)	18 (20,2)	105 (5,5)	33 (15,9)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	74 (100)	6 (100)	1253 (99,9)	113 (100)	586 (99,8)	89 (100)	1913 (99,9)	208 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)
TOTAL	74 (100)	6 (100)	1254 (100)	113 (100)	587 (100)	89 (100)	1915 (100)	208 (100)
Quelle:(143)								

Die Tabelle 4-2470 zeigt die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten aus Europa auf. In der initialen Aufdosierung wurden 74 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm festgestellt. Im Placebo-Arm waren es 6 in dieser Phase. Während der Dosissteigerung wurden 1254 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe nachgewiesen, davon 1 mit dem Schweregrad 3. In der Placebo-Gruppe waren es 113 derartiger Ereignisse, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. 587 hypersensitive Reaktionen wurden in der Erhaltungsphase im AR101-Arm beobachtet, 1 hatte den Schweregrad 3. 89 hypersensitive Reaktionen waren es in der Erhaltungsphase, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2471: Anzahl an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		302	100			
	Ja	265 (87,75)	70 (70)	0,1775 (0,0932-0,2618)	3,0695 (1,773-5,3141)	1,2535 (1,0952-1,4348)
	Nein	37 (12,25)	30 (30)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

In der Tabelle 4-2471 wird der Anteil der Patienten aus Nordamerika dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Studie ARC003 aufzeigte. 87,75 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion auf, in der Placebo-Gruppe waren es 70 %.

Tabelle 4-2472: Anzahl an Probanden aus Europa mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		70	24			
	Ja	60 (85,71)	16 (66,67)	0,1905 (0,0081-0,3729)	3 (1,0178-8,8424)	1,2857 (0,9538-1,7331)
	Nein	10 (14,29)	8 (33,33)			
	p*	0,0678		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2472 zeigt den Anteil der Patienten aus Europa, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Studie ARC003 aufwies. Bei 85,71 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion, in der Placebo-Gruppe bei 66,67 %. Es lag hier kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2473: Hypersensitive Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,055	1,873-4,984	<0,0001
Region Europa vs. Nordamerika	0,845	0,468-1,525	0,5766

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2473 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,5766).

Tabelle 4-2474: Anzahl an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, initiale Aufdosierung		302	100			
	Ja	148 (49,01)	26 (26)	0,2301 (0,118-0,3421)	2,7353 (1,6581-4,5122)	1,8849 (1,3281-2,675)
	Nein	154 (50,99)	74 (74)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

In der Tabelle 4-2474 wird der Anteil der Patienten aus Nordamerika dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 aufwies. 49,01 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion auf, in der Placebo-Gruppe waren es 26 %.

Tabelle 4-2475: Anzahl an Probanden aus Europa mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, initiale Aufdosierung		70	24			
	Ja	26 (37,14)	2 (8,33)	0,2881 (0,0761-0,5001)	6,5 (1,4123-29,9152)	4,4571 (1,1423-17,391)
	Nein	44 (62,86)	22 (91,67)			
	p*	0,0077		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2475 zeigt den Anteil der Patienten aus Europa, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 aufwies. Bei 37,14 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion, in der Placebo-Gruppe bei 8,33 %.

Tabelle 4-2476: Hypersensitive Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,04	1,9-4,864	<0,0001
Region Europa vs. Nordamerika	0,545	0,333-0,894	0,0161
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle:(143)			

Die Tabelle 4-2476 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion auf. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0161).

Tabelle 4-2477: Anzahl an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Dosissteigerung		302	100			
	Ja	246 (81,46)	54 (54)	0,2746 (0,1762- 0,373)	3,7421 (2,2954- 6,1005)	1,5085 (1,249- 1,8218)
	Nein	56 (18,54)	46 (46)			
	p*	<0,0001		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle:(143)						

In der Tabelle 4-2477 wird der Anteil der Patienten aus Nordamerika dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003 zeigte. 81,46 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion in dieser Phase auf, in der Placebo-Gruppe waren es 54 %.

Tabelle 4-2478: Anzahl an Probanden aus Europa mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Dosissteigerung		70	24			
	Ja	47 (67,14)	14 (58,33)	0,0881 (-0,1332-0,3094)	1,4596 (0,5631-3,7837)	1,151 (0,7905-1,676)
	Nein	23 (32,86)	10 (41,67)			
	p*	0,4352		0,0124		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2478 zeigt den Anteil der Patienten aus Europa, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003 aufwies. Bei 67,14 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 58,33 %. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2479: Hypersensitive Reaktionen in der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,075	1,992-4,748	<0,0001
Region Europa vs. Nordamerika	0,616	0,376-1,01	0,055

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2479 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,055).

Tabelle 4-2480: Anzahl an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Erhaltungsphase		302	100			
	Ja	136 (45,03)	34 (34)	0,1103 (-0,0014-0,222)	1,5904 (0,9922-2,5491)	1,3245 (0,9811-1,7882)
	Nein	166 (54,97)	66 (66)			
	p*	0,0529		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

In der Tabelle 4-2480 wird der Anteil der Patienten aus Nordamerika gezeigt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 aufwies. 45,032 % der Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion in dieser Phase auf, in der Placebo-Gruppe waren es 34 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hier vor.

Tabelle 4-2481: Anzahl an Probanden aus Europa mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Erhaltungsphase		70	24			
	Ja	33 (47,14)	14 (58,33)	-0,1119 (-0,3437-0,1199)	0,6371 (0,2495-1,6267)	0,8082 (0,5313-1,2292)
	Nein	37 (52,86)	10 (41,67)			
	p*	0,3441		0,3713		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2481 stellt den Anteil der Patienten aus Europa dar, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 aufwies. Bei 47,14 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 58,33 %. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2482: Hypersensitive Reaktionen in der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,322	0,872-2,003	0,1885
Region Europa vs. Nordamerika	1,369	0,872-2,149	0,1725
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle:(143)			

Die Tabelle 4-2482 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,1725).

Tabelle 4-2483: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Nordamerika	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	5 (1,1)	1 (1,8)	195 (2,9)	59 (15,8)	97 (4,7)	48 (46,6)	297 (3,2)	108 (20,3)
Behandlungs-bedingt	438 (98,9)	55 (98,2)	6569 (97,1)	314 (84,2)	1980 (95,3)	55 (53,4)	8987 (96,8)	424 (79,7)
TOTAL	443 (100)	56 (100)	6764 (100)	373 (100)	2077 (100)	103 (100)	9284 (100)	532 (100)
Quelle:(143)								

In der Tabelle 4-2483 ist die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Europa aus der Studie ARC003 gezeigt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 6764 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren 97,1 % behandlungsbedingt. 373 hypersensitive Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 84,2 % hierbei behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 2077 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, 95,3 % waren hierbei behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 103 hypersensitive Reaktionen, 53,4 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2484: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus Europa aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Europa	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	34 (2,7)	37 (32,7)	50 (8,5)	74 (83,1)	84 (4,4)	111 (53,4)
Behandlungs-bedingt	74 (100)	6 (100)	1220 (97,3)	76 (67,3)	537 (91,5)	15 (16,9)	1831 (95,6)	97 (46,6)
TOTAL	74 (100)	6 (100)	1254 (100)	113 (100)	587 (100)	89 (100)	1915 (100)	208 (100)
Quelle:(143)								

Die Tabelle 4-2484 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven unerwünschten Ereignisse bei den Patienten aus Europa aus der Studie ARC003. In der Dosissteigerung zeigten sich 1254 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon 97,3 % behandlungsbedingt. 113 hypersensitive Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 67,3 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 587 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, 91,5 % waren behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 89 hypersensitive Reaktionen, 16,9 % waren hierbei behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2485: Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Nordamerika	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Grad 2	-	-	2 (100)	-	-	-	2 (100)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	2 (100)	-	-	-	2 (100)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	2 (100)	-	-	-	2 (100)	-
Quelle:(143)								

Die Tabelle 4-2485 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003 auf. In der AR101-Gruppe konnten in

der Dosissteigerungsphase 2 schwerwiegende hypersensitive Reaktion nachgewiesen werden, welche beide behandlungsbedingt waren (s. Tabelle 4-2487).

Tabelle 4-2486: Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus Europa aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Europa	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	1 (100)	-	0 (0)	-	1 (50)	-
Grad 2	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	1 (100)	-	1 (50)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	1 (100)	-	0 (0)	-	1 (50)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	1 (100)	-	1 (50)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-	2 (100)	-
Quelle:(143)								

Die Tabelle 4-2486 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus Europa aus der Studie ARC003 auf. In der AR101-Gruppe konnte in der Dosissteigerungsphase 1 schwerwiegende hypersensitive Reaktion nachgewiesen werden. In der Erhaltungsphase lag im AR101-Arm ebenfalls eine schwerwiegende hypersensitive Reaktion vor. Beide wurden als behandlungsbedingt eingestuft (s. Tabelle 4-2488).

Tabelle 4-2487: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Nordamerika	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	2 (100)	-	-	-	2 (100)	-
TOTAL	-	-	2 (100)	-	-	-	2 (100)	-
Quellle:(143)								

Tabelle 4-2488: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus Europa aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Europa	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-	2 (100)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-	2 (100)	-
Quele:(143)								

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Tabelle 4-2489: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad (Studie ARC003)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	298 (97,7)	45 (86,5)	5132 (94,9)	382 (92,3)	2267 (96,3)	133 (82,1)	7697 (95,4)	560 (89,2)
Grad 2	7 (2,3)	7 (13,5)	271 (5)	32 (7,7)	79 (3,4)	29 (17,9)	357 (4,4)	68 (10,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	3 (0,1)	0 (0)	7 (0,3)	0 (0)	10 (0,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	305 (100)	52 (100)	5403 (99,9)	414 (100)	2346 (99,7)	162 (100)	8054 (99,9)	628 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	3 (0,1)	0 (0)	7 (0,3)	0 (0)	10 (0,1)	0 (0)
TOTAL	305 (100)	52 (100)	5406 (100)	414 (100)	2353 (100)	162 (100)	8064 (100)	628 (100)
Quelle:(143)								

In der Tabelle 4-2489 wird die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten mit Nachbeobachtung dargestellt. Während der initialen Aufdosierung wurden 305 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 52 in dieser Phase. Während der Dosissteigerung kamen 5406 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe auf, davon wurden 3 als schwer eingestuft. In der Placebo-Gruppe waren es 414 derartiger Ereignisse mit dem Schweregrad ≤ 2. 2353 hypersensitive Reaktionen wurden in der Erhaltungsphase im AR101-Arm festgestellt, 7 davon waren schwer. 162 waren es in der Erhaltungsphase, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2490: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad (Studie ARC003)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	193 (91)	10 (100)	2437 (93,3)	66 (91,7)	283 (91)	27 (90)	2913 (92,9)	103 (92)
Grad 2	19 (9)	0 (0)	171 (6,5)	6 (8,3)	24 (7,7)	3 (10)	214 (6,8)	9 (8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	4 (0,2)	0 (0)	4 (1,3)	0 (0)	8 (0,3)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	212 (100)	10 (100)	2608 (99,8)	72 (100)	307 (98,7)	30 (100)	3127 (99,7)	112 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	4 (0,2)	0 (0)	4 (1,3)	0 (0)	8 (0,3)	0 (0)
TOTAL	212 (100)	10 (100)	2612 (100)	72 (100)	311 (100)	30 (100)	3135 (100)	112 (100)
Quelle:(143)								

Die Tabelle 4-2490 zeigt die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten ohne Nachbeobachtung auf. In der initialen Aufdosierung wurden 212 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm festgestellt. Im Placebo-Arm waren es 10 in dieser Phase. Während der Dosissteigerung wurden 2612 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe nachgewiesen, davon 4 mit dem Schweregrad 3. In der Placebo-Gruppe waren es 72 derartiger Ereignisse, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. 311 hypersensitive Reaktionen wurden in der Erhaltungsphase im AR101-Arm beobachtet, 4 hatten den Schweregrad 3. 30 solcher Reaktionen waren es in der Erhaltungsphase, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2491: Anzahl an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		259	105			
	Ja	218 (84,17)	75 (71,43)	0,1274 (0,0376-0,2173)	2,1268 (1,2406-3,6462)	1,1784 (1,0327-1,3447)
	Nein	41 (15,83)	30 (28,57)			
	p*	0,0054		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test						

**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

In der Tabelle 4-2491 wird der Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Studie ARC003 aufzeigte. 84,17 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion auf, in der Placebo-Gruppe waren es 71,43 %.

Tabelle 4-2492: Anzahl an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase (Studie ARC003)

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		113	19			
	Ja	107 (94,69)	11 (57,89)	0,368 (0,2183-0,5176)	12,9697 (3,8023-44,2398)	1,6356 (1,1119-2,4059)
	Nein	6 (5,31)	8 (42,11)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2492 zeigt den Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Studie ARC003 aufwies. Bei 94,69 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion, in der Placebo-Gruppe bei 57,89 %.

Tabelle 4-2493: Hypersensitive Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,854	1,74-4,68	<0,0001
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	1,739	0,931-3,246	0,0825

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2493 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0825).

Tabelle 4-2494: Anzahl an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, initiale Aufdosierung		259	105			
	Ja	107 (41,31)	23 (21,9)	0,1941 (0,0854-0,3027)	2,5097 (1,4855-4,2402)	1,886 (1,2779-2,7835)
	Nein	152 (58,69)	82 (78,1)			
	p*	0,0005		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

In der

Tabelle 4-2494 wird der Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 aufwies. 41,31 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion auf, in der Placebo-Gruppe waren es 21,9 %.

Tabelle 4-2495: Anzahl an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, initiale Aufdosierung		113	19			
	Ja	90 (79,65)	9 (47,37)	0,3228 (0,1123-0,5332)	4,3478 (1,5831-11,9408)	1,6814 (1,0373-2,7256)
	Nein	23 (20,35)	10 (52,63)			
	p*	0,0074		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2495 zeigt den Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 aufwies. Bei 79,65 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion, in der Placebo-Gruppe bei 47,37 %.

Tabelle 4-2496: Hypersensitive Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,767	1,724-4,441	<0,0001
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	1,928	1,276-2,914	0,0018

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2496 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion auf. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0018).

Tabelle 4-2497: Anzahl an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Dosissteigerung		259	105			
	Ja	203 (78,38)	59 (56,19)	0,2219 (0,12-0,3237)	2,8263 (1,7385-4,5947)	1,3949 (1,1644-1,671)
	Nein	56 (21,62)	46 (43,81)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

In der Tabelle 4-2497 wird der Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003 zeigte. 78,38 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion in dieser Phase auf, in der Placebo-Gruppe waren es 56,19 %.

Tabelle 4-2498: Anzahl an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Dosissteigerung		113	19			
	Ja	90 (79,65)	9 (47,37)	0,3228 (0,1123-0,5332)	4,3478 (1,5831-11,9408)	1,6814 (1,0373-2,7256)
	Nein	23 (20,35)	10 (52,63)			
	p*	0,0074		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2498 zeigt den Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003 aufwies. Bei 79,65 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 47,37 %.

Tabelle 4-2499: Hypersensitive Reaktionen in der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,066	1,978-4,752	<0,0001
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,976	0,608-1,565	0,9188

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2499 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9188).

Tabelle 4-2500: Anzahl an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Erhaltungsphase		259	105			
	Ja	136 (52,51)	45 (42,86)	0,0965 (-0,0169-0,2099)	1,4743 (0,9335-2,3284)	1,2252 (0,9548-1,5723)
	Nein	123 (47,49)	60 (57,14)			
	p*	0,0952		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

In der Tabelle 4-2500 wird der Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung gezeigt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 aufwies. 52,51 % der Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion in dieser Phase auf, in der Placebo-Gruppe waren es 42,86 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-2501: Anzahl an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Erhaltungsphase		113	19			
	Ja	33 (29,2)	3 (15,79)	0,1341 (-0,0823-0,3506)	2,2 (0,6007-8,0569)	1,8496 (0,6298-5,432)
	Nein	80 (70,8)	16 (84,21)			
	p*	0,2245		0,009		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2501 stellt den Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung dar, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 aufwies. Bei 29,2 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 15,79 %. Es lag hier kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2502: Hypersensitive Reaktionen in der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,547	1,009-2,371	0,0454
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,354	0,228-0,551	<0,0001
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle:(143)			

Die Tabelle 4-2502 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden ($p < 0,0001$).

Tabelle 4-2503: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 (Studie ARC003)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	5 (1,6)	1 (1,9)	146 (2,7)	88 (21,3)	122 (5,2)	117 (72,2)	273 (3,4)	206 (32,8)
Behandlungs-bedingt	300 (98,4)	51 (98,1)	5260 (97,3)	326 (78,7)	2231 (94,8)	45 (27,8)	7791 (96,6)	422 (67,2)
TOTAL	305 (100)	52 (100)	5406 (100)	414 (100)	2353 (100)	162 (100)	8064 (100)	628 (100)
Quelle:(143)								

In der Tabelle 4-2503 ist die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Nachbeobachtung aus der Studie ARC003 gezeigt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 5406 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren 97,3 % behandlungsbedingt. 414 hypersensitive Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 78,7 % hierbei behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 2353 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, 94,8 % waren hierbei behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 162 hypersensitive Reaktionen, 27,8 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2504: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 (Studie ARC003)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo

Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	83 (3,2)	8 (11,1)	25 (8)	5 (16,7)	108 (3,4)	13 (11,6)
Behandlungs-bedingt	212 (100)	10 (100)	2529 (96,8)	64 (88,9)	286 (92)	25 (83,3)	3027 (96,6)	99 (88,4)
TOTAL	212 (100)	10 (100)	2612 (100)	72 (100)	311 (100)	30 (100)	3135 (100)	112 (100)
Quelle:(143)								

Die Tabelle 4-2504 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Nachbeobachtung aus der Studie ARC003. In der Dosissteigerung zeigten sich 2612 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon 96,8 % behandlungsbedingt. 72 hypersensitive Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 88,9 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 311 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, 92 % waren behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 30 hypersensitive Reaktionen, 83,3 % waren hierbei behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2505: Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad (Studie ARC003)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Grad 2	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Quelle:(143)								

Die Tabelle 4-2505 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 die in Studie ARC004 nachbeobachtet wurden auf. In der AR101-Gruppe konnte in der Dosissteigerungsphase 1 schwerwiegende hypersensitive Reaktion nachgewiesen werden, welche behandlungsbedingt war (s. Tabelle 4-2507).

Tabelle 4-2506: Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad (Studie ARC003)

	Initiale Aufdosierung	Dosissteigerung	Erhaltungsphase	Total

Ohne Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Grad 2	-	-	2 (100)	-	0 (0)	-	2 (66,7)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	1 (100)	-	1 (33,3)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	2 (100)	-	0 (0)	-	2 (66,7)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	1 (100)	-	1 (33,3)	-
TOTAL	-	-	2 (100)	-	1 (100)	-	3 (100)	-
Quellle:(143)								

Die Tabelle 4-2506 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 die nicht in Studie ARC004 nachbeobachtet wurden auf. In der AR101-Gruppe konnten in der Dosissteigerungsphase 2 schwerwiegende hypersensitive Reaktion nachgewiesen werden. In der Erhaltungsphase lag im AR101-Arm eine schwerwiegende hypersensitive Reaktion vor. Alle Reaktionen wurden als behandlungsbedingt eingestuft (s. Tabelle 4-2508).

Tabelle 4-2507: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 (Studie ARC003)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Quelle:(143)								

Tabelle 4-2508: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 (Studie ARC003)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo

Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	2 (100)	-	1 (100)	-	3 (100)	-
TOTAL	-	-	2 (100)	-	1 (100)	-	3 (100)	-
Quelle:(143)								

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-2509: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten mit

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	284 (92,5)	29 (100)	4029 (93,7)	169 (90,4)	1373 (95,8)	64 (72,7)	5686 (94,1)	262 (86,2)
Grad 2	23 (7,5)	0 (0)	267 (6,2)	18 (9,6)	58 (4)	24 (27,3)	348 (5,8)	42 (13,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	6 (0,1)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)	8 (0,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	307 (100)	29 (100)	4296 (99,9)	187 (100)	1431 (99,9)	88 (100)	6034 (99,9)	304 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	6 (0,1)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)	8 (0,1)	0 (0)
TOTAL	307 (100)	29 (100)	4302 (100)	187 (100)	1433 (100)	88 (100)	6042 (100)	304 (100)
Quelle:(143)								

Asthma in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

In der Tabelle 4-2509 wird die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten mit Asthma dargestellt. Während der initialen Aufdosierung wurden 307 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 29. Während der Dosissteigerung kamen 4302 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe auf, davon wurden 6 als schwer eingestuft. In der Placebo-Gruppe waren es 187 derartiger Ereignisse mit dem Schweregrad ≤ 2. 1433 hypersensitive Reaktionen wurden in der Erhaltungsphase im AR101-Arm festgestellt, 2 davon wurden schwer eingestuft. 88 waren es in der Erhaltungsphase, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2510: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	207 (98,6)	26 (78,8)	3540 (95,3)	279 (93,3)	1177 (95,6)	96 (92,3)	4924 (95,5)	401 (92)
Grad 2	3 (1,4)	7 (21,2)	175 (4,7)	20 (6,7)	45 (3,7)	8 (7,7)	223 (4,3)	35 (8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	9 (0,7)	0 (0)	10 (0,2)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	210 (100)	33 (100)	3715 (100)	299 (100)	1222 (99,3)	104 (100)	5147 (99,8)	436 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	9 (0,7)	0 (0)	10 (0,2)	0 (0)
TOTAL	210 (100)	33 (100)	3716 (100)	299 (100)	1231 (100)	104 (100)	5157 (100)	436 (100)
Quelle:(143)								

Die Tabelle 4-2510 zeigt die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten ohne Asthma auf. In der initialen Aufdosierung wurden 210 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm festgestellt. Im Placebo-Arm waren es 33 in dieser Phase. Während der Dosissteigerung wurden 3716 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe nachgewiesen, davon 1 mit dem Schweregrad 3. In der Placebo-Gruppe waren es 299 derartiger Ereignisse, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. 1231 hypersensitive Reaktionen wurden in der Erhaltungsphase im AR101-Arm beobachtet, 9 hatten den Schweregrad 3. 104 solcher Reaktionen waren es in der Erhaltungsphase, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2511: Anzahl an Probanden mit Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		198	65			
	Ja	184 (92,93)	44 (67,69)	0,2524 (0,1572-0,3475)	6,2727 (2,9571-13,3059)	1,3728 (1,1556-1,6309)
	Nein	14 (7,07)	21 (32,31)			
	p*	<0,0001		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle:(143)						

In der Tabelle 4-2511 wird der Anteil der Patienten mit Asthma dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Studie ARC003 aufzeigte. 92,93 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion auf, in der Placebo-Gruppe waren es 67,69 %.

Tabelle 4-2512: Anzahl an Probanden ohne Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		174	59			
	Ja	141 (81,03)	42 (71,19)	0,0985 (-0,0227-0,2197)	1,7294 (0,877-3,4104)	1,1383 (0,9532-1,3595)
	Nein	33 (18,97)	17 (28,81)			
	p*	0,1113		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2512 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Studie ARC003 aufwies. Bei 81,03 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion, in der Placebo-Gruppe bei 71,19 %. Es lag hier kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2513: Hypersensitive Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,09	1,886-5,06	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0,552	0,34-0,896	0,0162

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2513 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion auf. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0162).

Tabelle 4-2514: Anzahl an Probanden mit Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, initiale Aufdosierung		198	65			
	Ja	100 (50,51)	13 (20)	0,3051 (0,1664-0,4437)	4,0816 (2,0916-7,9651)	2,5253 (1,5234-4,1859)
	Nein	98 (49,49)	52 (80)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

In der Tabelle 4-2514 wird der Anteil der Patienten mit Asthma dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 aufwies. 50,51 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion auf, in der Placebo-Gruppe waren es 20 %.

Tabelle 4-2515: Anzahl an Probanden ohne Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, initiale Aufdosierung		174	59			
	Ja	74 (42,53)	15 (25,42)	0,1711 (0,0276-0,3145)	2,1707 (1,1235-4,1938)	1,6728 (1,0456-2,6762)
	Nein	100 (57,47)	44 (74,58)			
	p*	0,0194		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2515 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 aufwies. Bei 42,53 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion, in der Placebo-Gruppe bei 25,42 %.

Tabelle 4-2516: Hypersensitive Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,015	1,888-4,816	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0,818	0,566-1,182	0,2848
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle:(143)			

Die Tabelle 4-2516 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,2848).

Tabelle 4-2517: Anzahl an Probanden mit Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Dosissteigerung		198	65			
	Ja	164 (82,83)	32 (49,23)	0,336 (0,2139- 0,4581)	4,9743 (2,7011- 9,1605)	1,6824 (1,3039- 2,1709)
	Nein	34 (17,17)	33 (50,77)			
	p*	<0,0001		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle:(143)						

In der Tabelle 4-2517 wird der Anteil der Patienten mit Asthma dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003 zeigte. 82,83 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion in dieser Phase auf, in der Placebo-Gruppe waren es 49,23 %.

Tabelle 4-2518: Anzahl an Probanden ohne Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Dosissteigerung		174	59			
	Ja	129 (74,14)	36 (61,02)	0,1312 (-0,003-0,2654)	1,8315 (0,9817-3,4169)	1,215 (0,9731-1,5171)
	Nein	45 (25,86)	23 (38,98)			
	p*	0,0554		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2518 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003 aufwies. Bei 74,14 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 61,02 %. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2519: Hypersensitive Reaktionen in der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,056	1,983-4,711	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0,827	0,55-1,243	0,3604

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2519 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,3604).

Tabelle 4-2520: Anzahl an Probanden mit Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Erhaltungsphase		198	65			
	Ja	85 (42,93)	24 (36,92)	0,0601 (-0,078-0,1981)	1,285 (0,7216-2,2883)	1,1627 (0,8144-1,6599)
	Nein	113 (57,07)	41 (63,08)			
	p*	0,3937		0,0015		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

In der Tabelle 4-2520 wird der Anteil der Patienten mit Asthma gezeigt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 aufwies. 42,93 % der Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion in dieser Phase auf, in der Placebo-Gruppe waren es 36,92 %. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2521: Anzahl an Probanden ohne Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Erhaltungsphase		174	59			
	Ja	84 (48,28)	24 (40,68)	0,076 (-0,0713-0,2232)	1,3611 (0,7481-2,4764)	1,1868 (0,841-1,6747)
	Nein	90 (51,72)	35 (59,32)			
	p*	0,3118		0,0012		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(143)

Die Tabelle 4-2521 stellt den Anteil der Patienten ohne Asthma dar, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 aufwies. Bei 48,28 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 40,68 %. Es lag hier kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2522: Hypersensitive Reaktionen in der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,321	0,872-2,002	0,1889
Asthma Nein vs. Ja	1,224	0,857-1,747	0,267
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle:(143)			

Die Tabelle 4-2522 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,267).

Tabelle 4-2523: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	3 (1)	0 (0)	144 (3,3)	40 (21,4)	77 (5,4)	64 (72,7)	224 (3,7)	104 (34,2)
Behandlungs-bedingt	304 (99)	29 (100)	4158 (96,7)	147 (78,6)	1356 (94,6)	24 (27,3)	5818 (96,3)	200 (65,8)
TOTAL	307 (100)	29 (100)	4302 (100)	187 (100)	1433 (100)	88 (100)	6042 (100)	304 (100)
Quellle:(143)								

In der Tabelle 4-2523 ist die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003 gezeigt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 4302 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren 96,7 % behandlungsbedingt. 187 hypersensitive Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 78,6 % hierbei behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 1433 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, 94,6 % waren hierbei behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 88 hypersensitive Reaktionen, 27,3 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2524: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	2 (1)	1 (3)	85 (2,3)	56 (18,7)	70 (5,7)	58 (55,8)	157 (3)	115 (26,4)
Behandlungs-bedingt	208 (99)	32 (97)	3631 (97,7)	243 (81,3)	1161 (94,3)	46 (44,2)	5000 (97)	321 (73,6)
TOTAL	210 (100)	33 (100)	3716 (100)	299 (100)	1231 (100)	104 (100)	5157 (100)	436 (100)
Quellle:(143)								

Die Tabelle 4-2524 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003. In der Dosissteigerung zeigten sich 3716 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon 97,7 % behandlungsbedingt. 299 hypersensitive Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 81,3 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 1231 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, 94,3 % waren behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 104 hypersensitive Reaktionen, 44,2 % waren hierbei behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2525: Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Grad 2	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-
Grad 3	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Grad 4 oder 5	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-
≥ 3	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	-	-	1 (100-	-	1 (100)	-
Quellle:(143)								

Die Tabelle 4-2525 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003 auf. In der Erhaltungsphase lag im AR101-

Arm eine schwerwiegende hypersensitive Reaktion vor, welche behandlungsbedingt war (s. Tabelle 4-2527).

Tabelle 4-2526: Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	1 (50)	-	0 (0)	-	1 (33,3)	-
Grad 2	-	-	1 (50)	-	0 (0)	-	1 (33,3)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	1 (100)	-	1 (33,3)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	2 (100)	-	0 (0)	-	2 (66,7)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	1 (100)	-	1 (33,3)	-
TOTAL	-	-	2 (100)	-	1 (100)	-	3 (100)	-
Quelle:(143)								

Die Tabelle 4-2526 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003 auf. In der AR101-Gruppe konnten in der Dosissteigerungsphase 2 schwerwiegende hypersensitive Reaktion nachgewiesen werden. In der Erhaltungsphase lag im AR101-Arm eine schwerwiegende hypersensitive Reaktion vor. Beide waren behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-2528).

Tabelle 4-2527: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-
TOTAL	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-
Quelle:(143)								

Tabelle 4-2528: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	2 (100)	-	1 (100)	-	3 (100)	-
TOTAL	-	-	2 (100)	-	1 (100)	-	3 (100)	-
Quelle:(143)								

Hypersensitivität in der Studie ARC004

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-2529: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
4 - 11 Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	84 (85,7)	57 (91,9)
Grad 2	13 (13,3)	5 (8,1)
Grad 3	1 (1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	97 (99)	62 (100)
≥ 3	1 (1)	0 (0)
TOTAL	98 (100)	62 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2529 zeigt die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004. In der Kohorte 1 lagen 98 hypersensitive Reaktionen vor, eines davon mit dem Schweregrad 3. In der Kohorte 3A waren es 62 hypersensitive Reaktionen, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2530: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
12 - 17 Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	308 (95,1)	16 (72,7)
Grad 2	15 (4,6)	6 (27,3)
Grad 3	1 (0,3)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	323 (99,7)	22 (100)
≥ 3	1 (0,3)	0 (0)
TOTAL	324 (100)	22 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2530 wird die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 lagen hier 324 hypersensitive Reaktionen vor, wovon eines den Schweregrad 3 zeigte. In der Kohorte 3A waren es 22 hypersensitive Reaktionen, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2531: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. eine hypersensitive Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		63	22
	Ja	29 (46)	13 (59,1)
	Nein	34 (54)	9 (40,9)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-2531 zeigt den Anteil der Probanden der Studie ARC004 zwischen 4 - 11 Jahren, bei welchen mindestens eine hypersensitive Reaktion auftrat. Bei 46 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Kohorte 1 wurde in der Studie ARC004 mindestens eine hypersensitive Reaktion festgestellt. In der Kohorte 3A lag dieser Wert bei 59,1 %.

Tabelle 4-2532: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. eine hypersensitive Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		46	9
	Ja	24 (52,2)	4 (44,4)
	Nein	22 (47,8)	5 (55,6)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-2532 wird der Anteil der Probanden der Studie ARC004 zwischen 12 - 17 Jahren, bei welchen mindestens eine hypersensitive Reaktion auftrat, dargestellt. 52,2 % der Patienten aus der Kohorte 1 erlitten in der Studie ARC004 mindestens eine hypersensitive Reaktion. In der Kohorte 3A lag dieser Wert bei 44,4 %.

Tabelle 4-2533: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte	
4 - 11 Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	21 (21,4)	13 (21)
Behandlungs-bedingt	77 (78,6)	49 (79)
TOTAL	98 (100)	62 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2533 ist die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 wurden 98 hypersensitive Reaktionen festgestellt, davon 78,6 % behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A wurden 62 hypersensitive Reaktionen nachgewiesen, davon 79 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2534: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte	
12 - 17 Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	17 (5,2)	2 (9,1)
Behandlungs-bedingt	307 (94,8)	20 (90,9)
TOTAL	324 (100)	22 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2534 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004. 324 hypersensitive Reaktionen wurden in der Kohorte 1 nachgewiesen, 94,8 % waren behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren es 22 hypersensitive Reaktionen, 90,9 % behandlungsbedingt.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-2535: Anzahl der unter als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Weiblich Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	122 (85,3)	49 (90,7)
Grad 2	19 (13,3)	5 (9,3)
Grad 3	2 (1,4)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	141 (98,6)	54 (100)
≥ 3	2 (1,4)	0 (0)
TOTAL	143 (100)	54 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2535 zeigt die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004 auf. In der Kohorte 1 lagen 143 hypersensitive Reaktionen vor, 2 mit dem Schweregrad 3. In der Kohorte 3A waren es 54 hypersensitive Reaktionen, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2536: Anzahl der unter als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Männlich Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	270 (96,8)	24 (80)
Grad 2	9 (3,2)	6 (20)
Grad 3	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	279 (100)	30 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)
TOTAL	279 (100)	30 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2536 wird die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004 aufgezeigt. In der Kohorte 1 lagen hier 279 hypersensitive Reaktionen vor, wovon alle den Schweregrad ≤ 2 zeigten. In der Kohorte 3A waren es 30 hypersensitive Reaktionen mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2537: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. eine hypersensitive Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		52	14
	Ja	25 (48,1)	7 (50)
	Nein	27 (51,9)	7 (50)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-2537 zeigt den Anteil der weiblichen Probanden der Studie ARC004, bei welchen mindestens eine hypersensitive Reaktion auftrat. Bei 48,1 % der weiblichen Patienten aus der Kohorte 1 wurde in der Studie ARC004 mindestens eine hypersensitive Reaktion festgestellt. In der Kohorte 3A lag dieser Anteil bei 50 %.

Tabelle 4-2538: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. eine hypersensitive Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		57	17
	Ja	28 (49,1)	10 (58,8)
	Nein	29 (50,9)	7 (41,2)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-2538 wird der Anteil der männlichen Probanden der Studie ARC004, bei welchen mindestens eine hypersensitive Reaktion auftrat, dargestellt. 49,1 % der männlichen Patienten aus der Kohorte 1 erlitten in der Studie ARC004 mindestens eine hypersensitive Reaktion. In der Kohorte 3A lag dieser Wert bei 58,8 %.

Tabelle 4-2539: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Weiblich Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	29 (20,3)	7 (13)
Behandlungs-bedingt	114 (79,7)	47 (87)
TOTAL	143 (100)	54 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2539 ist die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 wurden 143 hypersensitive Reaktionen nachgewiesen, davon 79,7 % behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren 54 hypersensitive Reaktionen zu beobachten, davon 87 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2540: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen den männlichen Patienten aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Männlich Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	9 (3,2)	8 (26,7)
Behandlungs-bedingt	270 (96,8)	22 (73,3)
TOTAL	279 (100)	30 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2540 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen, bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004. 279 hypersensitive Reaktionen traten in der Kohorte 1 auf, 96,8 % davon behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren 30 hypersensitive Reaktionen zu beobachten, 73,3 % behandlungsbedingt.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-2541: Anzahl der unter als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Mit Asthma Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	147 (91,3)	30 (93,8)
Grad 2	14 (8,7)	2 (6,3)
Grad 3	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	161 (100)	32 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)
TOTAL	161 (100)	32 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2541 zeigt die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004. In der Kohorte 1 lagen 466 hypersensitive Reaktionen vor, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. In der Kohorte 3A waren es 215 hypersensitive Reaktionen, ebenfalls alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2542: Anzahl der unter als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Ohne Asthma Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	245 (93,9)	43 (82,7)
Grad 2	14 (5,4)	9 (17,3)
Grad 3	2 (0,8)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	259 (99,2)	52 (100)
≥ 3	2 (0,8)	0 (0)
TOTAL	261 (100)	52 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2542 wird die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 lagen hier 261 hypersensitive Reaktionen vor, 2 davon mit dem Schweregrad 3. In der Kohorte 3A waren es 52 hypersensitive Reaktionen, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2543: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. eine hypersensitive Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		47	14
	Ja	28 (59,6)	7 (50)
	Nein	19 (40,4)	7 (50)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-2543 zeigt den Anteil der Probanden der Studie ARC004 mit Asthma, bei welchen mindestens eine hypersensitive Reaktion auftrat. Bei 59,6 % der Patienten mit Asthma aus der Kohorte 1 wurde in der Studie ARC004 mindestens eine hypersensitive Reaktion festgestellt. In der Kohorte 3A zeigten alle 50 5 der Patienten mindestens eine hypersensitive Reaktion.

Tabelle 4-2544: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. eine hypersensitive Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		62	17
	Ja	25 (40,3)	10 (58,8)
	Nein	37 (59,7)	7 (41,2)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-2544 wird der Anteil der Probanden ohne Asthma der Studie ARC004, bei welchen mindestens eine hypersensitive Reaktion auftrat, dargestellt. 40,3 % der Patienten aus der Kohorte 1 erlitten in der Studie ARC004 mindestens eine hypersensitive Reaktion. In der Kohorte 3A zeigten 58,8 % der Patienten mit Asthma mindestens eine hypersensitive Reaktion auf.

Tabelle 4-2545: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Mit Asthma Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	12 (7,5)	1 (3,1)
Behandlungs-bedingt	149 (92,5)	31 (96,9)
TOTAL	161 (100)	32 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2545 ist die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 wurden 161 hypersensitive Reaktionen festgestellt, davon 92,5 % behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A wurden 32 hypersensitive Reaktionen festgestellt, davon 96,9 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2546: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Ohne Asthma Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	26 (10)	14 (26,9)
Behandlungs-bedingt	235 (90)	38 (73,1)
TOTAL	261 (100)	52 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2546 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004. 261 hypersensitive Reaktionen wurden in der Kohorte 1 nachgewiesen, 90 % waren behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren es 52 hypersensitive Reaktionen, 73,1 % behandlungsbedingt.

Hypersensitivität in der Studie ARC010

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-2547: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	151 (91)	18 (100)	2241 (96,1)	310 (96)	365 (98,4)	49 (100)	2757 (96,1)	377 (96,7)
Grad 2	15 (9)	0 (0)	89 (3,8)	13 (4)	6 (1,6)	0 (0)	110 (3,8)	13 (3,3)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	166 (100)	18 (100)	2330 (99,9)	323 (100)	371 (100)	49 (100)	2867 (99,9)	390 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)
TOTAL	166 (100)	18 (100)	2332 (100)	323 (100)	371 (100)	49 (100)	2869 (100)	390 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2547 wird die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC010 dargestellt. Während der initialen Aufdosierung wurden 166 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe beobachtet. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 18 Reaktionen. Während der

Dosissteigerung kamen 2332 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe auf, davon wurden 2 als schwer eingestuft. In der Placebo-Gruppe waren es 323 derartige Ereignisse, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. 371 hypersensitive Reaktionen wurden in der Erhaltungsphase im AR101-Arm festgestellt, 49 waren es in der Erhaltungsphase. All diese hatten den Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2548: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	49 (94,2)	7 (100)	1706 (96,9)	79 (100)	614 (99,2)	8 (88,9)	2369 (97,4)	94 (98,9)
Grad 2	3 (5,8)	0 (0)	54 (3,1)	0 (0)	5 (0,8)	1 (11,1)	62 (2,6)	1 (1,1)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	52 (100)	7 (100)	1760 (100)	79 (100)	619 (100)	9 (100)	2431 (100)	95 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	52 (100)	7 (100)	1760 (100)	79 (100)	619 (100)	9 (100)	2431 (100)	95 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2548 zeigt die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahre aus der Studie ARC010 auf. In der initialen Aufdosierung wurden 52 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm festgestellt. Im Placebo-Arm waren es 7 Reaktionen in dieser Phase. Während der Dosissteigerung wurden 1760 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe nachgewiesen, davon alle mit dem Schweregrad ≤ 2. In der Placebo-Gruppe waren es 79 derartiger Ereignisse, ebenfalls alle mit dem Schweregrad ≤ 2. 619 hypersensitive Reaktionen wurden in der Erhaltungsphase im AR101-Arm beobachtet, 9 solcher Reaktionen waren es in der Erhaltungsphase mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2549: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		97	30			
	Ja	89 (91,75)	23 (76,67)	0,1509 (0,0187-0,283)	3,3859 (1,1123-10,3065)	1,1968 (0,9737-1,4709)
	Nein	8 (8,25)	7 (23,33)			
	p*	0,0463		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2549 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Studie ARC010 aufzeigte. 91,75 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion auf, in der Placebo-Gruppe waren es 76,67 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2550: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		35	13			
	Ja	34 (97,14)	10 (76,92)	0,2022 (0,0263-0,3781)	10,2 (0,9531-109,1635)	1,2629 (0,9326-1,71)
	Nein	1 (2,86)	3 (23,08)			
	p*	0,0551		0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2550 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Studie ARC010 aufwies. Bei 97,14 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion, in der Placebo-Gruppe war dies bei 76,92 % der Fall. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-2551: Hypersensitive Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,236	1,584-11,329	0,004
Alter 12-17 vs. 4-11	1,601	0,488-5,245	0,4374
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-2551 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,4374).

Tabelle 4-2552: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, initiale Aufdosierung		97	30			
	Ja	44 (45,36)	6 (20)	0,2536 (0,0536- 0,4537)	3,3208 (1,2465- 8,8466)	2,268 (1,0732- 4,7931)
	Nein	53 (54,64)	24 (80)			
	p*	0,013		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-2552 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 aufwies. 45,36 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion auf, in der Placebo-Gruppe waren es 20 %.

Tabelle 4-2553: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, initiale Aufdosierung		35	13			
	Ja	12 (34,29)	5 (38,46)	-0,0418 (-0,3462-0,2627)	0,8348 (0,2236-3,1169)	0,8914 (0,3901-2,0373)
	Nein	23 (65,71)	8 (61,54)			
	p*	1		0,2482		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2553 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 aufzeigte. Bei 34,29 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion, in der Placebo-Gruppe bei 38,46 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-2554: Hypersensitive Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,133	0,99-4,597	0,053
Alter 12-17 vs. 4-11	0,863	0,429-1,734	0,6784

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2554 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion in der initialen Aufdosierung. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,6784).

Tabelle 4-2555: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Dosissteigerung		97	30			
	Ja	81 (83,51)	21 (70)	0,1351 (-0,0278-0,2979)	2,1696 (0,8414-5,5946)	1,1929 (0,9287-1,5324)
	Nein	16 (16,49)	9 (30)			
	p*	0,104		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2555 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC010 zeigte. 83,51 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion in dieser Phase auf, in der Placebo-Gruppe waren es 70 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2556: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Dosissteigerung		35	13			
	Ja	33 (94,29)	9 (69,23)	0,2505 (0,04-0,4611)	7,3333 (1,1525-46,6618)	1,3619 (0,9393-1,9746)
	Nein	2 (5,71)	4 (30,77)			
	p*	0,0385		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2556 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC010 aufwies. Bei 94,29 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion. In der

Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 69,23 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-2557: Hypersensitive Reaktionen in der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,831	1,239-6,466	0,0135
Alter 12-17 vs. 4-11	1,825	0,685-4,858	0,2286
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-2557 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion in der Dosissteigerungsphase auf. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen festgestellt werden (p = 0,2286).

Tabelle 4-2558: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Erhaltungsphase		97	30			
	Ja	48 (49,48)	9 (30)	0,1948 (-0,0088-0,3985)	2,2857 (0,9514-5,4912)	1,6495 (0,9213-2,9532)
	Nein	49 (50,52)	21 (70)			
	p*	0,0608		0,0004		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-2558 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren gezeigt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 aufwies. 48,48 % der Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion in dieser Phase auf, in der Placebo-Gruppe waren es 30 %. Es lag hier kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2559: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Erhaltungsphase		35	13			
	Ja	18 (51,43)	2 (15,38)	0,3604 (0,0466-0,6743)	5,8235 (1,1229-30,2021)	3,3429 (0,8976-12,4497)
	Nein	17 (48,57)	11 (84,62)			
	p*	0,0244		0,0008		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2559 stellt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren dar, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 aufwies. Bei 51,43 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 15,38 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hier vor.

Tabelle 4-2560: Hypersensitive Reaktionen in der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,9	1,348-6,236	0,0064
Alter 12-17 vs. 4-11	0,904	0,454-1,798	0,7726

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2560 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion in der Erhaltungsphase auf. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen konnte nachgewiesen werden (p = 0,7726).

Tabelle 4-2561: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	16 (9,6)	1 (5,6)	187 (8)	124 (38,4)	53 (14,3)	25 (51)	256 (8,9)	150 (38,5)
Behandlungs-bedingt	150 (90,4)	17 (94,4)	2145 (92)	199 (61,6)	318 (85,7)	24 (49)	2613 (91,1)	240 (61,5)
TOTAL	166 (100)	18 (100)	2332 (100)	323 (100)	371 (100)	49 (100)	2869 (100)	390 (100)
Quelle: (145)								

In der

Tabelle 4-2561 ist die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC010 gezeigt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 2332 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren 92 % behandlungsbedingt. 323 hypersensitive Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 61,6 % hierbei behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 371 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, 85,7 % waren hierbei behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 49 hypersensitive Reaktionen, 91,1 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2562: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	2 (3,8)	1 (14,3)	50 (2,8)	16 (20,3)	11 (1,8)	7 (77,8)	63 (2,6)	24 (25,3)
Behandlungs-bedingt	50 (96,2)	6 (85,7)	1710 (97,2)	63 (79,7)	608 (98,2)	2 (22,2)	2368 (97,4)	71 (74,7)
TOTAL	52 (100)	7 (100)	1760 (100)	79 (100)	619 (100)	9 (100)	2431 (100)	95 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2562 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC010. In der Dosissteigerung zeigten sich 1760 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon 97,2 % behandlungsbedingt. 79 hypersensitive Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 79,7 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 619 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, 98,2 % waren behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 9 hypersensitive Reaktionen, 22,2 % waren hierbei behandlungsbedingt.

In der Studie ARC010 lagen keine schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen vor.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-2563: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	89 (88,1)	6 (100)	1692 (97,9)	170 (95,5)	338 (99,1)	37 (97,4)	2119 (97,6)	213 (95,9)

Grad 2	12 (11,9)	0 (0)	36 (2,1)	8 (4,5)	3 (0,9)	1 (2,6)	51 (2,4)	9 (4,1)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	101 (100)	6 (100)	1728 (100)	178 (100)	341 (100)	38 (100)	2170 (100)	222 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	101 (100)	6 (100)	1728 (100)	178 (100)	341 (100)	38 (100)	2170 (100)	222 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2563 wird die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC010 aufgezeigt. Während der initialen Aufdosierung wurden 101 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe festgestellt. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 6. In der Dosissteigerung kamen 1728 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe auf, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. In der Placebo-Gruppe waren es 178 derartiger Ereignisse mit dem Schweregrad ≤ 2. 341 hypersensitive Reaktionen wurden in der Erhaltungsphase im AR101-Arm festgestellt, 38 solcher Reaktionen waren es in der Erhaltungsphase. Alle zeigten den Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2564: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	111 (94,9)	19 (100)	2255 (95,4)	219 (97,8)	641 (98,8)	20 (100)	3007 (96,1)	258 (98,1)
Grad 2	6 (5,1)	0 (0)	107 (4,5)	5 (2,2)	8 (1,2)	0 (0)	121 (3,9)	5 (1,9)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	117 (100)	19 (100)	2362 (99,9)	224 (100)	649 (100)	20 (100)	3128 (99,9)	263 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)
TOTAL	117 (100)	19 (100)	2364 (100)	224 (100)	649 (100)	20 (100)	3130 (100)	263 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2564 zeigt die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den männlichen Patienten. In der initialen Aufdosierung wurden 117 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm festgestellt. Im Placebo-Arm waren es 19 solcher Reaktionen in dieser Phase. Während der Dosissteigerung wurden 2364 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe nachgewiesen, davon 2 mit dem Schweregrad 3. In der Placebo-Gruppe waren es 224 derartiger Ereignisse, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. 649 hypersensitive Reaktionen wurden in der Erhaltungsphase im AR101-Arm beobachtet, 20 solcher Reaktionen waren es in der Erhaltungsphase, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2565: Anzahl an weiblichen Patienten mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		64	16			
	Ja	60 (93,75)	16 (100)	-0,0625 (-0,1819-0,0569)	-	0,9375 (0,88-0,9987)
	Nein	4 (6,25)	0 (0)			
	p*	0,5785		0,025		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2565 wird der Anteil der weiblichen Patienten dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Studie ARC010 aufzeigte. 93,75 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion auf, in der Placebo-Gruppe zeigten alle weiblichen Patienten mind. einer hypersensitiven Reaktion.

Tabelle 4-2566: Anzahl an männlichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		68	27			
	Ja	63 (92,65)	17 (62,96)	0,2968 (0,1343-0,4594)	7,4118 (2,233-24,6016)	1,4715 (1,0934-1,9802)
	Nein	5 (7,35)	10 (37,04)			
	p*	0,0009		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2566 zeigt den Anteil der männlichen Patienten, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Studie ARC010 aufwies. Bei 92,65 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion, in der Placebo-Gruppe bei 62,96 %.

Tabelle 4-2567: Hypersensitive Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,836	1,417-10,382	0,0081
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	3,26	1,016-10,467	0,047

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2567 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion auf. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,047).

Tabelle 4-2568: Anzahl an weiblichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, initiale Aufdosierung		64	16			
	Ja	27 (42,19)	4 (25)	0,1719 (-0,095-0,4388)	2,1892 (0,6363-7,5314)	1,6875 (0,6889-4,1333)
	Nein	37 (57,81)	12 (75)			
	p*	0,2069		0,0101		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2568 wird der Anteil der weiblichen Patienten dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 aufwies. 42,19 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion auf, in der Placebo-Gruppe waren es 25 %. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2569: Anzahl an männlichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, initiale Aufdosierung		68	27			
	Ja	29 (42,65)	7 (25,93)	0,1672 (-0,0491-0,3835)	2,1245 (0,7927-5,6937)	1,645 (0,8213-3,2947)
	Nein	39 (57,35)	20 (74,07)			
	p*	0,1297		0,0023		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2569 zeigt den Anteil der männlichen Patienten, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 aufwies. Bei 42,65 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion, in der Placebo-Gruppe bei 25,93 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-2570: Hypersensitive Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,15	0,995-4,644	0,0515
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,976	0,524-1,816	0,9383
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-2570 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion in der initialen Aufdosierung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9383).

Tabelle 4-2571: Anzahl an weiblichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Dosissteigerung		64	16			
	Ja	54 (84,38)	16 (100)	-0,1563 (-0,3374-0,0249)	-	0,8438 (0,7593-0,9376)
	Nein	10 (15,63)	0 (0)			
	p*	0,1985		0,5557		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-2571 wird der Anteil der weiblichen Patienten dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC010 zeigte. 84,38 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion in dieser Phase auf, in der Placebo-Gruppe waren es alle weiblichen Patienten.

Tabelle 4-2572: Anzahl an männlichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Dosissteigerung		68	27			
	Ja	60 (88,24)	14 (51,85)	0,3638 (0,1788-0,5488)	6,9643 (2,4237-20,0114)	1,7017 (1,1711-2,4727)
	Nein	8 (11,76)	13 (48,15)			
	p*	0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2572 zeigt den Anteil der männlichen Patienten, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC010 aufwies. Bei 88,24 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 51,85 %.

Tabelle 4-2573: Hypersensitive Reaktionen in der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,602	1,139-5,948	0,0234
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,847	0,802-4,254	0,1494

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2573 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion in der Dosissteigerung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,1494).

Tabelle 4-2574: Anzahl an weiblichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Erhaltungsphase		64	16			
	Ja	30 (46,88)	6 (37,5)	0,0938 (-0,1788-0,3663)	1,4706 (0,4775-4,5293)	1,25 (0,6306-2,4778)
	Nein	34 (53,13)	10 (62,5)			
	p*	0,5002		0,039		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2574 wird der Anteil der weiblichen Patienten gezeigt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 aufwies. 46,88 % der weiblichen Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion in dieser Phase auf, in der Placebo-Gruppe waren es 37,5 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-2575: Anzahl an männlichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Erhaltungsphase		68	27			
	Ja	36 (52,94)	5 (18,52)	0,3442 (0,1234-0,565)	4,95 (1,6785-14,5981)	2,8588 (1,2562-6,5061)
	Nein	32 (47,06)	22 (81,48)			
	p*	0,0022		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2575 stellt den Anteil der männlichen Patienten dar, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 aufwies. Bei 52,94 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 18,52 %.

Tabelle 4-2576: Hypersensitive Reaktionen in der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,912	1,35-6,28	0,0064
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,991	0,536-1,833	0,9767
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-2576 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion in der Erhaltungsphase auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9767).

Tabelle 4-2577: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	1 (1)	1 (16,7)	97 (5,6)	70 (39,3)	42 (12,3)	14 (36,8)	140 (6,5)	85 (38,3)
Behandlungs-bedingt	100 (99)	5 (83,3)	1631 (94,4)	108 (60,7)	299 (87,7)	24 (63,2)	2030 (93,5)	137 (61,7)
TOTAL	101 (100)	6 (100)	1728 (100)	178 (100)	341 (100)	38 (100)	2170 (100)	222 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2577 ist die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC010 gezeigt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 1728 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren 94,4 % behandlungsbedingt. 178 hypersensitive Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 60,7 % hierbei behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 341 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, 87,7 % waren hierbei behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 38 hypersensitive Reaktionen, 63,2 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2578: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	17 (14,5)	1 (5,3)	140 (5,9)	70 (31,3)	22 (3,4)	18 (90)	179 (5,7)	89 (33,8)
Behandlungs-bedingt	100 (85,5)	18 (94,7)	2224 (94,1)	154 (68,8)	627 (96,6)	2 (10)	2951 (94,3)	174 (66,2)
TOTAL	117 (100)	19 (100)	2364 (100)	224 (100)	649 (100)	20 (100)	3130 (100)	263 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2578 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC010. In der Dosissteigerung zeigten sich 2364 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon 94,1 % behandlungsbedingt. 224 hypersensitive Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 68,8 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 649 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, 96,6 % waren behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 20 hypersensitive Reaktionen, 10 % waren hierbei behandlungsbedingt.

Es lagen in der Studie ARC010 keine schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen vor.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-2579: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	73 (90,1)	7 (100)	1525 (96,7)	94 (100)	351 (98,6)	25 (96,2)	1949 (96,8)	126 (99,2)
Grad 2	8 (9,9)	0 (0)	52 (3,3)	0 (0)	5 (1,4)	1 (3,8)	65 (3,2)	1 (0,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	81 (100)	7 (100)	1577 (100)	94 (100)	356 (100)	26 (100)	2014 (100)	127 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	81 (100)	7 (100)	1577 (100)	94 (100)	356 (100)	26 (100)	2014 (100)	127 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2579 wird die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten mit Asthma dargestellt. Während der initialen Aufdosierung

wurden 81 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 7. Während der Dosissteigerung kamen 1577 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe auf. In der Placebo-Gruppe waren es 94 derartiger Ereignisse. Alle zeigten den Schweregrad ≤ 2. 356 hypersensitive Reaktionen wurden in der Erhaltungsphase im AR101-Arm festgestellt, 26 waren es in der Erhaltungsphase. Alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2580: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	127 (92,7)	18 (100)	2422 (96,3)	295 (95,8)	628 (99,1)	32 (100)	3177 (96,7)	345 (96,4)
Grad 2	10 (7,3)	0 (0)	91 (3,6)	13 (4,2)	6 (0,9)	0 (0)	107 (3,3)	13 (3,6)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	137 (100)	18 (100)	2513 (99,9)	308 (100)	634 (100)	32 (100)	3284 (99,9)	358 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)
TOTAL	137 (100)	18 (100)	2515 (100)	308 (100)	634 (100)	32 (100)	3286 (100)	358 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2580 zeigt die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten ohne Asthma auf. In der initialen Aufdosierung wurden 137 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm festgestellt. Im Placebo-Arm waren es 18 in dieser Phase. Während der Dosissteigerung wurden 2515 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe nachgewiesen, davon 2 mit dem Schweregrad 3. In der Placebo-Gruppe waren es 308 derartiger Ereignisse, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. 634 hypersensitive Reaktionen wurden in der Erhaltungsphase im AR101-Arm beobachtet. 32 solcher Reaktionen waren es in der Erhaltungsphase, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2581: Anzahl an Probanden mit Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte		56	14			
	Ja	55 (98,21)	11 (78,57)	0,1964 (0,0605-	15 (1,4249-	1,25 (0,9487-

Studie	Nein	1 (1,79)	3 (21,43)	0,3324)	157,9038)	1,647)
	p*	0,0233		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2511 wird der Anteil der Patienten mit Asthma dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Studie ARC010 aufzeigte. 98,21 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion auf, in der Placebo-Gruppe waren es 78,57 %. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2582: Anzahl an Probanden ohne Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		76	29			
	Ja	68 (89,47)	22 (75,86)	0,1361 (-0,0136-0,2858)	2,7045 (0,8802-8,31)	1,1794 (0,9472-1,4686)
	Nein	8 (10,53)	7 (24,14)			
	p*	0,1153		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2582 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Studie ARC010 aufwies. Bei 89,74 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion, in der Placebo-Gruppe bei 75,86 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt hier vor.

Tabelle 4-2583: Hypersensitive Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,915	1,456-10,527	0,0068
Asthma Nein vs. Ja	0,397	0,123-1,277	0,1213

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2583 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,1213).

Tabelle 4-2584: Anzahl an Probanden mit Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, initiale Aufdosierung		56	14			
	Ja	23 (41,07)	3 (21,43)	0,1964 (-0,0866-0,4794)	2,5556 (0,6409-10,1903)	1,9167 (0,6701-5,4824)
	Nein	33 (58,93)	11 (78,57)			
	p*	0,1737		0,0096		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2584 wird der Anteil der Patienten mit Asthma dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 aufwies. 41,07 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion auf, in der Placebo-Gruppe waren es 21,43 %.

Tabelle 4-2585: Anzahl an Probanden ohne Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, initiale Aufdosierung		76	29			
	Ja	33 (43,42)	8 (27,59)	0,1583 (-0,0504-0,3671)	2,0145 (0,7932-5,1167)	1,574 (0,8274-2,9944)
	Nein	43 (56,58)	21 (72,41)			
	p*	0,137		0,0021		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2585 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010 aufwies. Bei 43,42 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion, in der Placebo-Gruppe bei 27,59 %.

Tabelle 4-2586: Hypersensitive Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,175	1,006-4,699	0,0481
Asthma Nein vs. Ja	1,149	0,61-2,164	0,6669
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-2586 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,6669).

Tabelle 4-2587: Anzahl an Probanden mit Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Dosissteigerung		56	14			
	Ja	51 (91,07)	10 (71,43)	0,1964 (0,0004- 0,3925)	4,08 (0,9295- 17,9094)	1,275 (0,9063- 1,7936)
	Nein	5 (8,93)	4 (28,57)			
	p*	0,0715		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-2587 wird der Anteil der Patienten mit Asthma dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC010 zeigte. 91,07 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion in dieser Phase auf, in der Placebo-Gruppe waren es 71,43 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-2588: Anzahl an Probanden ohne Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Dosissteigerung		76	29			
	Ja	63 (82,89)	20 (68,97)	0,1393 (-0,0348-0,3134)	2,1808 (0,8123-5,855)	1,202 (0,9225-1,5661)
	Nein	13 (17,11)	9 (31,03)			
	p*	0,1169		0,0002		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2588 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC010 aufwies. Bei 82,69 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 68,97 %. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2589: Hypersensitive Reaktionen in der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,638	1,157-6,015	0,0211
Asthma Nein vs. Ja	0,596	0,253-1,404	0,2363

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2589 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,2363).

Tabelle 4-2590: Anzahl an Probanden mit Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Erhaltungsphase		56	14			
	Ja	26 (46,43)	5 (35,71)	0,1071 (-0,1838-0,398)	1,56 (0,4639-5,2462)	1,3 (0,6098-2,7714)
	Nein	30 (53,57)	9 (64,29)			
	p*	0,4704		0,0411		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2590 wird der Anteil der Patienten mit Asthma gezeigt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 aufwies. 46,43 % der Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion in dieser Phase auf, in der Placebo-Gruppe waren es 35,71 %. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2591: Anzahl an Probanden ohne Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Erhaltungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Erhaltungsphase		76	29			
	Ja	40 (52,63)	6 (20,69)	0,3194 (0,1072-0,5317)	4,2593 (1,5591-11,6358)	2,5439 (1,2091-5,3522)
	Nein	36 (47,37)	23 (79,31)			
	p*	0,0032		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2591 stellt den Anteil der Patienten ohne Asthma dar, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 aufwies. Bei 52,63 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 20,69 %.

Tabelle 4-2592: Hypersensitive Reaktionen in der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,927	1,358-6,309	0,0061
Asthma Nein vs. Ja	1,061	0,568-1,982	0,8531
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-2592 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion auf. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8531).

Tabelle 4-2593: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mi Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	14 (17,3)	0 (0)	112 (7,1)	67 (71,3)	32 (9)	24 (92,3)	158 (7,8)	91 (71,7)
Behandlungs-bedingt	67 (82,7)	7 (100)	1465 (92,9)	27 (28,7)	324 (91)	2 (7,7)	1856 (92,2)	36 (28,3)
TOTAL	81 (100)	7 (100)	1577 (100)	94 (100)	356 (100)	26 (100)	2014 (100)	127 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2593 ist die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010 gezeigt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 1577 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren 92,9 % behandlungsbedingt. 94 hypersensitive Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 28,7 % hierbei behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 356 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, 91 % waren hierbei behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 2 hypersensitive Reaktionen, hiervon 7,7 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2594: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	4 (2,9)	2 (11,1)	125 (5)	73 (23,7)	32 (5)	8 (25)	161 (4,9)	83 (23,2)
Behandlungs-bedingt	133 (97,1)	16 (88,9)	2390 (95)	235 (76,3)	602 (95)	24 (75)	3125 (95,1)	275 (76,8)
TOTAL	137 (100)	18 (100)	2515 (100)	308 (100)	634 (100)	32 (100)	3286 (100)	358 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2594 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC010. In der Dosissteigerung zeigten sich 2515 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon 95 % behandlungsbedingt. 308 hypersensitive Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 76,3 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 634 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, 95 % waren behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 32 hypersensitive Reaktionen, 75 % waren hierbei behandlungsbedingt.

Es lagen in der Studie ARC010 keine schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen in beiden Behandlungsgruppen vor.

Hypersensitivität in der Studie ARC007

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-2595: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	281 (96,9)	54 (98,2)	4702 (95,3)	755 (97,4)	200 (93)	29 (96,7)	5183 (95,3)	838 (97,4)
Grad 2	9 (3,1)	1 (1,8)	232 (4,7)	20 (2,6)	15 (7)	1 (3,3)	256 (4,7)	22 (2,6)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	290 (100)	55 (100)	4934 (100)	775 (100)	215 (100)	30 (100)	5439 (100)	860 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	0 (0)
TOTAL	290 (100)	55 (100)	4936 (100)	775 (100)	215 (100)	30 (100)	5441 (100)	860 (100)
Quelle:(149)								

In der Tabelle 4-2595 wird die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt. Während der initialen Aufdosierung wurden 290 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 55. Während der Dosissteigerung kamen 55 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe auf, davon wurden 2 als schwer eingestuft. In der Placebo-Gruppe waren es 775 derartiger Ereignisse mit dem Schweregrad ≤ 2.215 hypersensitive Reaktionen wurden während der 300 mg täglich im AR101-Arm festgestellt, 30 waren es in der im Placebo-Arm, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2596: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	124 (96,1)	30 (96,8)	3079 (94,5)	126 (87,5)	86 (96,6)	4 (50)	3289 (94,6)	160 (87,4)
Grad 2	5 (3,9)	1 (3,2)	164 (5)	18 (12,5)	3 (3,4)	4 (50)	172 (4,9)	23 (12,6)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	14 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (0,4)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	129 (100)	31 (100)	3243 (99,6)	144 (100)	89 (100)	8 (100)	3461 (99,6)	183 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	14 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (0,4)	0 (0)
TOTAL	129 (100)	31 (100)	3257 (100)	144 (100)	89 (100)	8 (100)	3475 (100)	183 (100)
Quelle:(149)								

Die Tabelle 4-2596 zeigt die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahre auf. In der initialen Aufdosierung wurden 129 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm festgestellt. Im Placebo-Arm waren es 31 in dieser Phase. Während der Dosissteigerung wurden 3257 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe nachgewiesen, davon 14 mit dem Schweregrad 3. In der Placebo-Gruppe waren es 144 derartige Ereignisse, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. 89 hypersensitive Reaktionen wurden während der 300 mg täglich im AR101-Arm beobachtet, alle hatten den Schweregrad ≤ 2. 89 solcher Reaktionen waren es in der Erhaltungsphase, ebenfalls mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2597: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		226	114			
	Ja	210 (92,92)	92 (80,7)	0,1222 (0,0512-0,1931)	3,1386 (1,5758-6,2513)	1,1514 (1,0453-1,2683)
	Nein	16 (7,08)	22 (19,3)			
	p*	0,0007		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen

Quelle:(149)

In der Tabelle 4-2597 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Studie ARC007 aufzeigte. 92,92 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion auf, in der Placebo-Gruppe waren es 80,7 %.

Tabelle 4-2598: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		111	54			
	Ja	99 (89,19)	34 (62,96)	0,2623 (0,1337-0,3908)	4,8529 (2,1484-10,962)	1,4165 (1,143-1,7556)
	Nein	12 (10,81)	20 (37,04)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(149)

Die Tabelle 4-2598 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Studie ARC007 aufwies. Bei 89,19 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion, in der Placebo-Gruppe bei 62,96 %.

Tabelle 4-2599: Hypersensitive Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,777	2,231-6,394	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,497	0,293-0,844	0,0097

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle:(149)

Die Tabelle 4-2599 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion auf. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,0097).

Tabelle 4-2600: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, initiale Aufdosierung		226	114			
	Ja	120 (53,1)	34 (29,82)	0,2327 (0,1207-0,3448)	2,6637 (1,6502-4,2996)	1,7803 (1,3096-2,4203)
	Nein	106 (46,9)	80 (70,18)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(149)

In der Tabelle 4-2600 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 aufwies. 53,1 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion auf, in der Placebo-Gruppe waren es 29,82 %.

Tabelle 4-2601: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, initiale Aufdosierung		111	54			
	Ja	50 (45,05)	14 (25,93)	0,1912 (0,0327-0,3496)	2,3419 (1,1464-4,784)	1,7375 (1,0586-2,8516)
	Nein	61 (54,95)	40 (74,07)			
	p*	0,018		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(149)

Die Tabelle 4-2601 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 aufwies. Bei 45,05 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion, in der Placebo-Gruppe bei 25,93 %.

Tabelle 4-2602: Hypersensitive Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,964	1,855-4,737	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	1,282	0,872-1,883	0,2061

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle:(149)

Die Tabelle 4-2602 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion in der initialen Aufdosierung. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,2061).

Tabelle 4-2603: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Dosissteigerung		226	114			
	Ja	201 (88,94)	82 (71,93)	0,1701 (0,086-0,2542)	3,1376 (1,7518-5,6196)	1,2365 (1,0928-1,3991)
	Nein	25 (11,06)	32 (28,07)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(149)

In der Tabelle 4-2603 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC007 zeigte. 88,94 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion in dieser Phase auf, in der Placebo-Gruppe waren es 71,93 %.

Tabelle 4-2604: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Dosissteigerung		111	54			
	Ja	95 (85,59)	31 (57,41)	0,2818 (0,1436-0,4199)	4,4052 (2,0685-9,3816)	1,4908 (1,1703-1,8992)
	Nein	16 (14,41)	23 (42,59)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(149)

Die Tabelle 4-2604 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC007 aufwies. Bei 85,59 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 57,41 %.

Tabelle 4-2605: Hypersensitive Reaktionen in der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,566	2,248-5,658	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,624	0,388-1,004	0,052

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle:(149)

Die Tabelle 4-2605 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion in der Dosissteigerungsphase auf. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen festgestellt werden (p = 0,052).

Tabelle 4-2606: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der 300 mg täglich der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, 300 mg täglich		226	114			
	Ja	66 (29,2)	15 (13,16)	0,1605 (0,0645-0,2564)	2,7225 (1,4732-5,0311)	2,2195 (1,3282-3,7087)
	Nein	160 (70,8)	99 (86,84)			
	p*	0,001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(149)

In der Tabelle 4-2606 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren gezeigt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion während der 300 mg täglich der Studie ARC007 aufwies. 29,2 % der Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion in dieser Phase auf, in der Placebo-Gruppe waren es 13,16 %.

Tabelle 4-2607: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der 300 mg täglich der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, 300 mg täglich		111	54			
	Ja	21 (18,92)	5 (9,26)	0,0966 (-0,0219-0,2151)	2,2867 (0,8119-6,4405)	2,0432 (0,8147-5,1245)
	Nein	90 (81,08)	49 (90,74)			
	p*	0,1101		0,0002		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(149)

Die Tabelle 4-2607 stellt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren dar, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion während der 300 mg täglich der Studie ARC007 aufwies. Bei 18,92 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion.

In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 9,26 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hier vor.

Tabelle 4-2608: Hypersensitive Reaktionen während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,605	1,535-4,421	0,0004
Alter 12-17 vs. 4-11	0,586	0,358-0,96	0,0339
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle:(149)			

Die Tabelle 4-2608 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion während der 300 mg täglich auf. Ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen konnte nachgewiesen werden (p = 0,0339).

Tabelle 4-2609: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	16 (5,5)	6 (10,9)	314 (6,4)	205 (26,5)	14 (6,5)	12 (40)	344 (6,3)	223 (25,9)
Behandlungs-bedingt	274 (94,5)	49 (89,1)	4622 (93,6)	570 (73,5)	201 (93,5)	18 (60)	5097 (93,7)	637 (74,1)
TOTAL	290 (100)	55 (100)	4936 (100)	775 (100)	215 (100)	30 (100)	5441 (100)	860 (100)
Quelle:(149)								

In der Tabelle 4-2609 ist die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC007 gezeigt. In der initialen Aufdosierung lagen im AR101-Arm 290 hypersensitive Reaktionen vor, 94,5 % waren behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm kamen 55 solcher Reaktionen vor, 89,1 % waren hierbei behandlungsbedingt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 4936 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren 93,6 % behandlungsbedingt. 775 hypersensitive Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 73,5 % hierbei behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 215 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, 93,5 % waren hierbei behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 30 hypersensitive Reaktionen, 60 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2610: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	2 (1,6)	5 (16,1)	73 (2,2)	46 (31,9)	5 (5,6)	4 (50)	80 (2,3)	55 (30,1)
Behandlungs-bedingt	127 (98,4)	26 (83,9)	3184 (97,8)	98 (68,1)	84 (94,4)	4 (50)	3395 (97,7)	128 (69,9)
TOTAL	129 (100)	31 (100)	3257 (100)	144 (100)	89 (100)	8 (100)	3475 (100)	183 (100)
Quelle:(149)								

Die Tabelle 4-2610 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven unerwünschten Ereignisse bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC007. Während der initialen Aufdosierung lagen im AR101-Arm 129 hypersensitive Reaktionen vor, 98,4 % waren behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm kamen 31 hypersensitive Reaktionen vor, 83,9 % waren hierbei behandlungsbedingt. In der Dosissteigerung zeigten sich 3257 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon 97,8 % behandlungsbedingt. 144 hypersensitive Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 68,1 % behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 89 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, 94,4 % waren behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 8 hypersensitive Reaktionen, 50 % waren hierbei behandlungsbedingt.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-2611: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	156 (98,1)	27 (96,4)	3565 (93,8)	278 (95,9)	141 (97,2)	14 (87,5)	3862 (94,1)	319 (95,5)
Grad 2	3 (1,9)	1 (3,6)	225 (5,9)	12 (4,1)	4 (2,8)	2 (12,5)	232 (5,7)	15 (4,5)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	11 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11 (0,3)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	159 (100)	28 (100)	3790 (99,7)	290 (100)	145 (100)	16 (100)	4094 (99,7)	334 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	11 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11 (0,3)	0 (0)
TOTAL	159 (100)	28 (100)	3801 (100)	290 (100)	145 (100)	16 (100)	4105 (100)	334 (100)
Quelle:(149)								

In der Tabelle 4-2611 wird die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den weiblichen Patienten aufgezeigt. Während der initialen Aufdosierung wurden 159 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe festgestellt. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 28. In der Dosissteigerung kamen 3801 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe auf, davon wurden 11 mit dem Schweregrad 3 eingestuft. In der Placebo-Gruppe waren es 290 derartiger Ereignisse mit dem Schweregrad ≤ 2. 145 hypersensitive Reaktionen wurden während der 300 mg täglich im AR101-Arm festgestellt, 16 solcher Reaktionen waren es in der Placebo-Gruppe mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2612: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	249 (95,8)	57 (98,3)	4216 (96)	603 (95,9)	145 (91,2)	19 (86,4)	4610 (95,8)	679 (95,8)
Grad 2	11 (4,2)	1 (1,7)	171 (3,9)	26 (4,1)	14 (8,8)	3 (13,6)	196 (4,1)	30 (4,2)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	5 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (0,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	260 (100)	58 (100)	4387 (99,9)	629 (100)	159 (100)	22 (100)	4806 (99,9)	709 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	5 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (0,1)	0 (0)
TOTAL	260 (100)	58 (100)	4392 (100)	629 (100)	159 (100)	22 (100)	4811 (100)	709 (100)
Quelle:(149)								

Die Tabelle 4-2612 zeigt die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den männlichen Patienten. In der initialen Aufdosierung wurden 260 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm festgestellt. Im Placebo-Arm waren es 58 solcher Reaktionen in dieser Phase. Während der Dosissteigerung wurden 4392 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe nachgewiesen, davon 5 mit dem Schweregrad 3. In der Placebo-Gruppe waren es 629 derartiger Ereignisse, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. 159 hypersensitive Reaktionen wurden während der 300 mg täglich im AR101-Arm beobachtet, alle wiesen den Schweregrad on ≤ 2. 22 solcher Reaktionen waren es in der Placebo-Gruppe, ebenfalls alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2613: Anzahl an weiblichen Patienten mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		119	66			
	Ja	111 (93,28)	47 (71,21)	0,2207 (0,1145-0,3269)	5,609 (2,2949-13,7094)	1,3099 (1,1153-1,5384)
	Nein	8 (6,72)	19 (28,79)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(149)

In der Tabelle 4-2613 wird der Anteil der weiblichen Patienten dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Studie ARC007 aufzeigte. 93,28 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion auf, in der Placebo-Gruppe waren es 71,21 %.

Tabelle 4-2614: Anzahl an männlichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		218	102			
	Ja	198 (90,83)	79 (77,45)	0,1337 (0,0536-0,2139)	2,8823 (1,4994-5,5407)	1,1727 (1,0475-1,3128)
	Nein	20 (9,17)	23 (22,55)			
	p*	0,0011		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(149)

Die Tabelle 4-2614 zeigt den Anteil der männlichen Patienten, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Studie ARC007 aufwies. Bei 90,83 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion, in der Placebo-Gruppe bei 77,45 %.

Tabelle 4-2615: Hypersensitive Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,672	2,18-6,186	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,955	0,56-1,629	0,867
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle:(149)			

Die Tabelle 4-2615 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,867).

Tabelle 4-2616: Anzahl an weiblichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, initiale Aufdosierung		119	66			
	Ja	63 (52,94)	17 (25,76)	0,2718 (0,1228- 0,4209)	3,2426 (1,6781- 6,2659)	2,0554 (1,3195- 3,2017)
	Nein	56 (47,06)	49 (74,24)			
	p*	0,0003		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(149)

In der Tabelle 4-2616 wird der Anteil der weiblichen Patienten dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 aufwies. 52,94 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion auf, in der Placebo-Gruppe waren es 25,76 %.

Tabelle 4-2617: Anzahl an männlichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, initiale Aufdosierung		218	102			
	Ja	107 (49,08)	31 (30,39)	0,1869 (0,0705-0,3033)	2,2078 (1,3411-3,6347)	1,615 (1,1688-2,2314)
	Nein	111 (50,92)	71 (69,61)			
	p*	0,0017		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(149)

Die Tabelle 4-2617 zeigt den Anteil der männlichen Patienten, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 aufwies. Bei 49,08 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion, in der Placebo-Gruppe bei 30,39 %.

Tabelle 4-2618: Hypersensitive Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,549	1,713-3,793	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,041	0,716-1,514	0,8317

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle:(149)

Die Tabelle 4-2618 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion in der initialen Aufdosierung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8317).

Tabelle 4-2619: Anzahl an weiblichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Dosissteigerung		119	66			
	Ja	107 (89,92)	44 (66,67)	0,2325 (0,116-0,349)	4,4583 (2,0313-9,7852)	1,3487 (1,1256-1,6162)
	Nein	12 (10,08)	22 (33,33)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(149)

In der Tabelle 4-2619 wird der Anteil der weiblichen Patienten dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC007 zeigte. 89,82 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion in dieser Phase auf, in der Placebo-Gruppe waren es 66,67 %.

Tabelle 4-2620: Anzahl an männlichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Dosissteigerung		218	102			
	Ja	189 (86,7)	69 (67,65)	0,1905 (0,0976-0,2834)	3,1169 (1,7628-5,5114)	1,2816 (1,1098-1,48)
	Nein	29 (13,3)	33 (32,35)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(149)

Die Tabelle 4-2620 zeigt den Anteil der männlichen Patienten, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC007 aufwies. Bei 86,7 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 67,65 %.

Tabelle 4-2621: Hypersensitive Reaktionen in der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,534	2,232-5,595	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,131	0,701-1,827	0,6137
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle:(149)			

Die Tabelle 4-2621 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion in der Dosissteigerung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,6137).

Tabelle 4-2622: Anzahl an weiblichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der 300 mg täglich der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, 300 mg täglich		119	66			
	Ja	35 (29,41)	8 (12,12)	0,1729 (0,0458- 0,3)	3,0208 (1,307- 6,982)	2,4265 (1,1969- 4,9193)
	Nein	84 (70,59)	58 (87,88)			
	p*	0,0076		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle:(149)						

In der Tabelle 4-2622 wird der Anteil der weiblichen Patienten gezeigt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion während der 300 mg täglich der Studie ARC007 aufwies. 29,41 % der weiblichen Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion in dieser Phase auf, in der Placebo-Gruppe waren es 12,12 %.

Tabelle 4-2623: Anzahl an männlichen Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der 300 mg täglich der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, 300 mg täglich		218	102			
	Ja	52 (23,85)	12 (11,76)	0,1209 (0,0268-0,2149)	2,3494 (1,1925-4,6286)	2,0275 (1,1329-3,6284)
	Nein	166 (76,15)	90 (88,24)			
	p*	0,0118		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(149)

Die Tabelle 4-2623 stellt den Anteil der männlichen Patienten dar, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion während der 300 mg täglich der Studie ARC007 aufwies. Bei 23,85 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 11,76 %.

Tabelle 4-2624: Hypersensitive Reaktionen während der 300 mg täglich aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,604	1,536-4,414	0,0004
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,259	0,807-1,962	0,3102

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle:(149)

Die Tabelle 4-2462 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion während der 300 mg täglich auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,3102).

Tabelle 4-2625: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	7 (4,4)	2 (7,1)	116 (3,1)	86 (29,7)	3 (2,1)	5 (31,3)	126 (3,1)	93 (27,8)
Behandlungs-bedingt	152 (95,6)	26 (92,9)	3685 (96,9)	204 (70,3)	142 (97,9)	11 (68,8)	3979 (96,9)	241 (72,2)
TOTAL	159 (100)	28 (100)	3801 (100)	290 (100)	145 (100)	16 (100)	4105 (100)	334 (100)
Quelle:(149)								

In der Tabelle 4-2625 ist die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC007 gezeigt. In der initialen Aufdosierung wurden 159 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, davon 95,6 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 28 solcher Ereignisse, 92,9 % behandlungsbedingt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 3801 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren 96,9 % behandlungsbedingt. 290 hypersensitive Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 70,3 % hierbei behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 145 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, 97,9 % waren hierbei behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 16 hypersensitive Reaktionen, 68,8 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2626: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	11 (4,2)	9 (15,5)	271 (6,2)	165 (26,2)	16 (10,1)	11 (50)	298 (6,2)	185 (26,1)
Behandlungs-bedingt	249 (95,8)	49 (84,5)	4121 (93,8)	464 (73,8)	143 (89,9)	11 (50)	4513 (93,8)	524 (73,9)
TOTAL	260 (100)	58 (100)	4392 (100)	629 (100)	159 (100)	22 (100)	4811 (100)	709 (100)
Quelle:(149)								

Die Tabelle 4-2626 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC007. Im AR101-Arm lagen in der initialen Aufdosierung 260 hypersensitive Reaktionen vor, davon 95,8 5 behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 58 hypersensitive Reaktionen, 84,5 5 waren behandlungsbedingt. In der Dosissteigerung zeigten sich 4392 hypersensitive Reaktionen in

der AR101-Gruppe, hiervon 93,8 % behandlungsbedingt. 629 hypersensitive Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 73,8 % behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 159 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, 89,9 % waren behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 22 hypersensitive Reaktionen, 50 % waren hierbei behandlungsbedingt.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-2627: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten mit

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	223 (95,7)	34 (100)	4444 (96,2)	438 (98,4)	129 (91,5)	13 (86,7)	4796 (96)	485 (98,2)
Grad 2	10 (4,3)	0 (0)	169 (3,7)	7 (1,6)	12 (8,5)	2 (13,3)	191 (3,8)	9 (1,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	7 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (0,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	233 (100)	34 (100)	4613 (99,8)	445 (100)	141 (100)	15 (100)	4987 (99,9)	494 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	7 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (0,1)	0 (0)
TOTAL	233 (100)	34 (100)	4620 (100)	445 (100)	141 (100)	15 (100)	4994 (100)	494 (100)
Quelle:(149)								

Asthma in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad

In der Tabelle 4-2627 wird die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten mit Asthma dargestellt. Während der initialen Aufdosierung wurden 233 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 34. Während der Dosissteigerung kamen 4620 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe auf, davon wurden 7 als schwer eingestuft. In der Placebo-Gruppe waren es 445 derartiger Ereignisse mit dem Schweregrad ≤ 2. 141 hypersensitive Reaktionen wurden während der 300 mg täglich im AR101-Arm festgestellt, alle davon wurden bei dem Schweregrad ≤ 2 eingestuft. 15 waren es in der Erhaltungsphase, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2628: Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	182 (97,8)	50 (96,2)	3337 (93,4)	443 (93,5)	157 (96,3)	20 (87)	3676 (93,7)	513 (93,4)
Grad 2	4 (2,2)	2 (3,8)	227 (6,4)	31 (6,5)	6 (3,7)	3 (13)	237 (6)	36 (6,6)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	9 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (0,2)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	186 (100)	52 (100)	3564 (99,7)	474 (100)	163 (100)	23 (100)	3913 (99,8)	549 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	9 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (0,2)	0 (0)
TOTAL	186 (100)	52 (100)	3573 (100)	474 (100)	163 (100)	23 (100)	3922 (100)	549 (100)
Quelle:(149)								

Die Tabelle 4-2628 zeigt die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten ohne Asthma auf. In der initialen Aufdosierung wurden 186 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm festgestellt. Im Placebo-Arm waren es 52 in dieser Phase. Während der Dosissteigerung wurden 3573 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe nachgewiesen, davon 9 mit dem Schweregrad 3. In der Placebo-Gruppe waren es 474 derartiger Ereignisse, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. 163 hypersensitive Reaktionen wurden während der 300 mg täglich im AR101-Arm beobachtet, alle hatten den Schweregrad ≤ 2. 23 solcher Reaktionen waren es in der Placebo-Gruppe, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2629: Anzahl an Probanden mit Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		176	77			
	Ja	164 (93,18)	57 (74,03)	0,1916 (0,1025-0,2806)	4,7953 (2,2058-10,4247)	1,2588 (1,0963-1,4453)
	Nein	12 (6,82)	20 (25,97)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen

Quelle:(149)

In der Tabelle 4-2629 wird der Anteil der Patienten mit Asthma dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Studie ARC007 aufzeigte. 93,18 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion auf, in der Placebo-Gruppe waren es 74,03 %.

Tabelle 4-2630: Anzahl an Probanden ohne Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion in der gesamte Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, gesamte Studie		161	91			
	Ja	145 (90,06)	69 (75,82)	0,1424 (0,0504-0,2344)	2,8895 (1,4279-5,8472)	1,1878 (1,0463-1,3484)
	Nein	16 (9,94)	22 (24,18)			
	p*	0,0024		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(149)

Die Tabelle 4-2630 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Studie ARC007 aufwies. Bei 90,06 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion, in der Placebo-Gruppe bei 75,82 %.

Tabelle 4-2631: Hypersensitive Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,65	2,166-6,152	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0,876	0,521-1,475	0,6196

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle:(149)

Die Tabelle 4-2631 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,6196).

Tabelle 4-2632: Anzahl an Probanden mit Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, initiale Aufdosierung		176	77			
	Ja	95 (53,98)	22 (28,57)	0,2541 (0,1205-0,3876)	2,9321 (1,6475-5,2184)	1,8892 (1,2938-2,7587)
	Nein	81 (46,02)	55 (71,43)			
	p*	0,0002		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(149)

In der Tabelle 4-2632 wird der Anteil der Patienten mit Asthma dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 aufwies. 53,98 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion auf, in der Placebo-Gruppe waren es 28,57 %.

Tabelle 4-2633: Anzahl an Probanden ohne Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der initialen Aufdosierung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, initiale Aufdosierung		161	91			
	Ja	75 (46,58)	26 (28,57)	0,1801 (0,0542-0,3061)	2,1802 (1,2576-3,7797)	1,6304 (1,1324-2,3476)
	Nein	86 (53,42)	65 (71,43)			
	p*	0,0051		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(149)

Die Tabelle 4-2633 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 aufwies. Bei 46,58 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion, in der Placebo-Gruppe bei 28,57 %.

Tabelle 4-2634: Hypersensitive Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,517	1,691-3,747	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0,81	0,565-1,162	0,2529

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle:(149)

Die Tabelle 4-2634 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,2529).

Tabelle 4-2635: Anzahl an Probanden mit Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Dosissteigerung		176	77			
	Ja	157 (89,2)	51 (66,23)	0,2297 (0,1273-0,3321)	4,2126 (2,1543-8,2374)	1,3468 (1,139-1,5925)
	Nein	19 (10,8)	26 (33,77)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(149)

In der Tabelle 4-2635 wird der Anteil der Patienten mit Asthma dargestellt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC007 zeigte. 89,2 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion in dieser Phase auf, in der Placebo-Gruppe waren es 66,23 %.

Tabelle 4-2636: Anzahl an Probanden ohne Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der Dosissteigerung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, Dosissteigerung		161	91			
	Ja	139 (86,34)	62 (68,13)	0,182 (0,0788-0,2853)	2,9553 (1,5742-5,5479)	1,2672 (1,087-1,4772)
	Nein	22 (13,66)	29 (31,87)			
	p*	0,0006		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(149)

Die Tabelle 4-2636 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC007 aufwies. Bei 86,34 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 68,13 %.

Tabelle 4-2637: Hypersensitive Reaktionen in der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,495	2,207-5,535	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0,915	0,577-1,449	0,7038

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle:(149)

Die Tabelle 4-2637 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,7038).

Tabelle 4-2638: Anzahl an Probanden mit Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der 300 mg täglich der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, 300 mg täglich		176	77			
	Ja	40 (22,73)	7 (9,09)	0,1364 (0,0322-0,2405)	2,9412 (1,2531-6,9033)	2,5 (1,1726-5,3299)
	Nein	136 (77,27)	70 (90,91)			
	p*	0,0103		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(149)

In der Tabelle 4-2638 wird der Anteil der Patienten mit Asthma gezeigt, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion während der 300 mg täglich der Studie ARC007 aufwies. 22,73 % der Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. eine hypersensitive Reaktion in dieser Phase auf, in der Placebo-Gruppe waren es 9,09 %.

Tabelle 4-2639: Anzahl an Probanden ohne Asthma und mit mind. einer hypersensitiven Reaktion während der 300 mg täglich der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit mind. einer hypersensitiven Reaktion, 300 mg täglich		161	91			
	Ja	47 (29,19)	13 (14,29)	0,1491 (0,0396-0,2585)	2,4737 (1,2553-4,8748)	2,0435 (1,1698-3,5696)
	Nein	114 (70,81)	78 (85,71)			
	p*	0,0076		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle:(149)

Die Tabelle 4-2639 stellt den Anteil der Patienten ohne Asthma dar, welcher mind. eine hypersensitive Reaktion während der 300 mg täglich der Studie ARC007 aufwies. Bei 29,19 % der Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine hypersensitive Reaktion. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 14,29 %.

Tabelle 4-2640: Hypersensitive Reaktionen während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,65	1,561-4,499	0,0003
Asthma Nein vs. Ja	1,452	0,939-2,247	0,0938
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle:(149)			

Die Tabelle 4-2640 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einer hypersensitiven Reaktion während der 300 mg täglich auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0938).

Tabelle 4-2641: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	9 (3,9)	5 (14,7)	226 (4,9)	113 (25,4)	13 (9,2)	7 (46,7)	248 (5)	125 (25,3)
Behandlungs-bedingt	224 (96,1)	29 (85,3)	4394 (95,1)	332 (74,6)	128 (90,8)	8 (53,3)	4746 (95)	369 (74,7)
TOTAL	233 (100)	34 (100)	4620 (100)	445 (100)	141 (100)	15 (100)	4994 (100)	494 (100)
Quelle:(149)								

In der Tabelle 4-2641 ist die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC007 gezeigt. In der initialen Aufdosierung lagen 233 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm vor, wovon 96,1 % behandlungsbedingt waren. Im Placebo-Arm kamen 34 derartiger Reaktionen, davon 85,3 % behandlungsbedingt, vor. Während der Dosissteigerung zeigten sich 4620 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren 95,1 % behandlungsbedingt. 445 hypersensitive Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 74,6 % hierbei behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 141 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, 90,8 % waren hierbei behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 15 hypersensitive Reaktionen, 53,3 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2642: Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung	Dosissteigerung	300 mg/Tag	Total

Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	9 (4,8)	6 (11,5)	161 (4,5)	138 (29,1)	6 (3,7)	9 (39,1)	176 (4,5)	153 (27,9)
Behandlungs-bedingt	177 (95,2)	46 (88,5)	3412 (95,5)	336 (70,9)	157 (96,3)	14 (60,9)	3746 (95,5)	396 (72,1)
TOTAL	186 (100)	52 (100)	3573 (100)	474 (100)	163 (100)	23 (100)	3922 (100)	549 (100)
Quelle:(149)								

Die Tabelle 4-2642 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC007. Während der initialen Aufdosierung wurden 186 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm nachgewiesen, 95,2 % waren hierbei behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm kamen 52 Reaktionen vor, davon 88,5 % behandlungsbedingt. In der Dosissteigerung zeigten sich 3573 hypersensitive Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon 95,2 % behandlungsbedingt. 474 hypersensitive Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 70,9 % behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 163 hypersensitive Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, 96,3 % waren behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 23 hypersensitive Reaktionen, 60,9 % waren hierbei behandlungsbedingt.

Es lagen keine schwerwiegenden hypersensitiven Reaktionen in beiden Behandlungsarmen vor.

Anaphylaktische Reaktion in der Studie ARC003

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-2643: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	0 (0)	0 (0)	12 (54,5)	1 (100)	11 (64,7)	0 (0)	23 (59)	1 (33,3)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	10 (45,5)	0 (0)	6 (35,3)	2 (100)	16 (41)	2 (66,7)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	0 (0)	0 (0)	22 (100)	1 (100)	17 (100)	2 (100)	39 (100)	3 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	22 (100)	1 (100)	17 (100)	2 (100)	39 (100)	3 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2643 wird die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten aus der Studie ARC003 zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt. In der initialen Aufdosierung konnten sowohl im AR101-Arm als auch im Placebo-Arm keine systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren beobachtet werden. Während der Dosissteigerungsphase wurden 22 systemische allergische Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon alle den Schweregrad ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe wurden in dieser Phase eine anaphylaktische Reaktion mit dem Schweregrad 1 festgestellt. 17 systemische allergische Reaktionen mit dem Schweregrad ≤ 2 zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. 2 mit dem Schweregrad 2 wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet.

Tabelle 4-2644: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	1 (100)	0 (0)	7 (41,2)	0 (0)	5 (31,3)	0 (0)	13 (38,2)	0 (0)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	10 (58,8)	1 (100)	10 (62,5)	0 (0)	20 (58,8)	1 (100)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (100)	0 (0)	17 (100)	1 (100)	1(93,8)	0 (0)	33 (97,1)	1 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	17 (100)	1 (100)	16 (100)	0 (0)	34 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2644 zeigt die Anzahl der als Hypersensitivität eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003. Während der initialen Aufdosierung konnte im AR101-Arm insgesamt eine anaphylaktische Reaktion bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren festgestellt werden, wobei diese den Schweregrad von 1 aufwies. In der Placebo-Gruppe wurden keine derartigen Ereignisse beobachtet. In der Dosissteigerungsphase wurden 17 systemische allergische Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon alle den Schweregrad ≤ 2 zeigten. Im Placebo-Arm wurde ein derartiges Ereignis in dieser Phase festgestellt. 16 systemische allergische Reaktionen zeigten sich bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe, wovon eine einen Schweregrad von 3 aufwies.

Tabelle 4-2645: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion (Gesamtraten) bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, gesamte Studie		238	89			
	Ja	27 (11,34)	3 (3,37)	0,0797 (0,0094-0,15)	3,6682 (1,0842-12,411)	3,3655 (1,047-10,8186)
	Nein	211 (88,66)	86 (96,63)			
	p*	0,0262		0,001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2645 ist der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion in der Studie ARC003 aufwies, dargestellt. 11,34 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine systemische allergische Reaktion in der Studie ARC003, 88,66 % der Patienten zeigten keine in dieser Phase. In der Placebo-Gruppe zeigten 3,37 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren mind. eine systemische allergische Reaktion auf.

Tabelle 4-2646: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion (Gesamtraten) bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, gesamte Studie		134	35			
	Ja	26 (19,4)	1 (2,86)	0,1655 (0,0291-0,3018)	8,1852 (1,0706-62,5818)	6,791 (0,9543-48,3249)
	Nein	108 (80,6)	34 (97,14)			
	p*	0,0174		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2646 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgezeigt, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion in der Studie ARC003 nachwies. Aus

der AR101-Gruppe zeigten 19,4 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. eine systemische allergische Reaktion, die weiteren 80,6 % zeigten diese nicht auf. In der Placebo-Gruppe war bei 2,86 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. eine systemische allergische Reaktion zu erkennen.

Tabelle 4-2647: Systemische allergische Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,793	1,694-13,557	0,0031
Alter 12-17 vs. 4-11	1,779	1,012-3,125	0,0452
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-2647 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen auf. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,0452).

Tabelle 4-2648: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der initialen Aufdosierung bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, initiale Aufdosierung		134	35			
	Ja	1 (0,75)	0 (0)	0,0075 (-0,0211- 0,036)	-	0,8 (0,033- 19,228)
	Nein	133 (99,25)	35 (100)			
	p*	1		0,0053		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-2648 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren gezeigt, bei welchem mind. eine systemische allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe zeigte ein Patient und aus der Placebo-Gruppe kein Patient zwischen 12 - 17 Jahren mind. eine systemisch allergische Reaktion. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren konnte in dieser Phase in beiden Behandlungsgruppen keine systemisch allergische Reaktion nachgewiesen werden.

Tabelle 4-2649: Systemische allergische Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9604
Alter 12-17 vs. 4-11	>999,999	<0,001->999,999	0,9492

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2649 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Aufdosierung in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,9492).

Tabelle 4-2650: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der Dosissteigerung bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Dosissteigerung		238	89			
	Ja	17 (7,14)	1 (1,12)	0,0602 (0,0047-0,1157)	6,7692 (0,8874-51,6376)	6,3571 (0,8586-47,0687)
	Nein	221 (92,86)	88 (98,88)			
	p*	0,0311		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2650 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. 92,86 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten keine systemischen allergischen Reaktionen in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 98,88 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren.

Tabelle 4-2651: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der Dosissteigerung bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Dosissteigerung		134	35			
	Ja	14 (10,45)	1 (2,86)	0,0759 (-0,0299-0,1817)	3,9667 (0,5035-31,2528)	3,6567 (0,4977-26,8674)
	Nein	120 (89,55)	34 (97,14)			
	p*	0,3127		0,0013		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2651 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren auf, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufwies. 14 Patienten aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren zeigten mind. eine systemische allergische Reaktion auf, in der Placebo-Gruppe war es ein Patient. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hier vor.

Tabelle 4-2652: Systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	5,359	1,262-22,763	0,0229
Alter 12-17 vs. 4-11	1,57	0,766-3,216	0,2179

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2652 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,2179).

Tabelle 4-2653: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Erhaltungsphase		238	89			
	Ja	12 (5,04)	2 (2,25)	0,0279 (-0,0213-0,0772)	2,3097 (0,5066-10,5315)	2,2437 (0,5123-9,827)
	Nein	226 (94,96)	87 (97,75)			
	p*	0,3659		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2653 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Bei 5,04 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine systemische allergische Reaktion in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 2,25 %. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2654: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Erhaltungsphase		134	35			
	Ja	15 (11,19)	0 (0)	0,1119 (0,0061-0,2177)	-	8,267 (0,507-134,867)
	Nein	119 (88,81)	35 (100)			
	p*	0,0426		0,0003		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2654 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Erhaltungsphase in der

Studie ARC003 aufwies. Bei 11,19 % der Patienten aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren zeigte sich mind. eine systemische allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe wurde dies bei keinem Patienten beobachtet. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt war hierbei zu erkennen.

Tabelle 4-2655: Systemische allergische Reaktionen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,193	0,748-6,430	0,1523
Alter 12-17 vs. 4-11	2,408	1,153-5,027	0,0193
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-2655 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Erhaltungsphase bezüglich der systemischen allergischen Reaktionen. Es konnte hierbei ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,0193).

Tabelle 4-2656: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	4 (18,2)	1 (100)	2 (11,8)	2 (100)	6 (15,4)	3 (100)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	18 (81,8)	0 (0)	15 (88,2)	0 (0)	33 (84,6)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	22 (100)	1 (100)	17 (100)	2 (100)	39 (100)	3 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2656 ist die Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden keine systemischen allergischen Reaktionen beobachtet. Während der Dosissteigerung zeigten sich 22 systemische allergische Reaktionen im AR101-Arm, 81,8 % waren behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm war eine solche Reaktion vorhanden, welche nicht behandlungsbedingt war. In der Erhaltungsphase lagen 17 systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im AR101-Arm vor, davon 88,2 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren 2 nicht behandlungsbedingte Reaktionen zu beobachten.

Tabelle 4-2657: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung	Dosissteigerung	Erhaltungsphase	Total

12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	1 (5,9)	1 (100)	2 (12,5)	0 (0)	3 (8,8)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	1 (100)	0 (0)	16 (94,1)	0 (0)	14 (87,5)	0 (0)	31 (91,2)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	17 (100)	1 (100)	16 (100)	0 (0)	34 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2657 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 auf. Während der initialen Aufdosierung wurde eine behandlungsbedingte anaphylaktische Reaktion im AR101-Arm festgestellt. In der Placebo-Gruppe lag keine vor. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 17 systemische allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren 94,1 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm zeigte sich eine in dieser Phase. In der Erhaltungsphase wurden 16 systemische allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 87,5 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2658: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	1 (50)	-	-	-	1 (50)	-
Grad 2	-	-	1 (50)	-	-	-	1 (50)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	2 (100)	-	-	-	2 (100)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	2 (100)	-	-	-	2 (100)	-
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-414 wird die Anzahl der als schwerwiegend eingestuften während der Studie ARC003 aufgetretenen systemischen allergischen Reaktionen nach CTCAE bei den Patienten zwischen 4 – 11 Jahren dargestellt. vor. Im AR101-Arm traten in der Dosissteigerungsphase eine als mild und eine als moderat eingestufte schwerwiegende systemisch allergische Reaktionen auf. Beide wurden als in Zusammenhang mit der Behandlung stehen bewertet (siehe Tabelle 4-415). In der Placebo-Gruppe lag kein solches Ereignis vor.

Tabelle 4-2659: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Grad 2	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Grad 3	-	-	-	-	1 (100,0)	-	1 (100)	-
Grad 4 oder 5	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≥ 3	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-
TOTAL	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2659 zeigt die Anzahl der als schwerwiegend eingestuften während der Studie ARC003 aufgetretenen systemischen allergischen Reaktionen nach CTCAE bei den Patienten zwischen 12 – 17 Jahren. In der Erhaltungsphase erlitt ein Proband im AR101-Arm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis mit dem Schweregrad 3. Das Ereignis des mit AR101 behandelten Patienten wurde als behandlungsbezogen eingestuft (siehe Tabelle 4-2661).

Tabelle 4-2660: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	2 (100)	-	-	-	2 (100)	-
TOTAL	-	-	2 (100)	-	-	-	2 (100)	-
Quelle: (143)								

Tabelle 4-2661: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht behandlungs-bedingt	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	-	-	1 (100)		1 (100)	-
TOTAL	-	-	-	-	1 (100)		1 (100)	-
Quelle: (143)								

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-2662: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	0 (0)	0 (0)	9 (50)	0 (0)	9 (52,9)	0 (0)	18 (51,4)	0 (0)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	9 (50)	1 (100)	7 (41,2)	1 (100)	16 (45,7)	2 (100)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,9)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	0 (0)	0 (0)	18 (100)	1 (100)	16 (94,1)	1 (100)	34 (97,1)	2 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,9)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	18 (100)	1 (100)	17 (100)	1 (100)	35 (100)	2 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2662 ist die Anzahl der systemischen allergischen Reaktionen bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 dargestellt. In der initialen Aufdosierung zeigten sich sowohl im AR101-Arm als auch im Placebo-Arm keine systemischen allergischen Reaktionen bei den weiblichen Patienten. Während der Dosissteigerungsphase wurden 18 systemische allergische Reaktionen bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe beobachtet, alle mit einem Schweregrad von ≤ 2. In der Placebo-Gruppe zeigten sich eine systemische allergische Reaktion in dieser Phase. 17 systemische allergische Reaktionen wurden während der Erhaltungsphase bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe festgestellt, eines dabei mit dem Schweregrad 3. 1 systemische allergische Reaktion wurde in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet mit dem Schweregrad 2.

Tabelle 4-2663: Systemische allergische Reaktionen bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	1 (100)	0 (0)	10 (47,6)	1 (100)	7 (43,8)	0 (0)	18 (47,4)	1 (50)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	11 (52,4)	0 (0)	9 (56,3)	1 (100)	20 (52,6)	1 (50)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (100)	0 (0)	21 (100)	1 (100)	16 (100)	1 (100)	38 (100)	2 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	21 (100)	1 (100)	16 (100)	1 (100)	38 (100)	2 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2663 stellt die Anzahl der systemischen allergischen Reaktionen bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003 dar. Während der initialen Aufdosierung konnte im AR101-Arm eine anaphylaktische Reaktion bei den männlichen Patienten festgestellt werden mit dem Schweregrad von 1. In der Placebo-Gruppe war keine anaphylaktische Reaktion in dieser Phase zu erkennen. In der Dosissteigerungsphase wurden 21 systemische allergische Reaktionen bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe festgestellt, wovon alle den Schweregrad ≤ 2 zeigten. In der Placebo-Gruppe war es eine systemisch allergische Reaktion in dieser Phase mit dem Schweregrad 1. 16 systemische allergische Reaktionen zeigten sich bei den männlichen Patienten während der Erhaltungsphase im AR101-Arm, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. Eine systemisch allergische Reaktion mit dem Schweregrad 2 wurde in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet.

Tabelle 4-2664: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, gesamte Studie		164	48			
	Ja	24 (14,63)	2 (4,17)	0,1047 (-0,0008-0,2102)	3,9429 (0,8971-17,3286)	3,5122 (0,8608-14,3309)
	Nein	140 (85,37)	46 (95,83)			
	p*	0,0518		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2664 wird der Anteil der weiblichen Patienten gezeigt, welcher systemische allergische Reaktionen in der Studie ARC003 aufwies. 14,63 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine systemisch allergische Reaktion in der Studie ARC003. Die anderen 85,37 % zeigten keine. In der Placebo-Gruppe wiesen 4,17 % der weiblichen Patienten mind. eine systemisch allergische Reaktion auf. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-2665: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, gesamte Studie		208	76			
	Ja	29 (13,94)	2 (2,63)	0,1131 (0,0312-0,195)	5,9944 (1,3945-25,7672)	5,2981 (1,2953-21,6705)
	Nein	179 (86,06)	74 (97,37)			
	p*	0,0068		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2665 zeigt den Anteil der männlichen Patienten dar, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion in der Studie ARC003 aufwies. Aus der AR101-Gruppe

zeigten 13,94 % der männlichen Patienten mind. eine systemisch allergische Reaktion auf, dementsprechend konnten bei 86,06 % der männlichen Patienten keine beobachtet werden. In der Placebo-Gruppe war dieser Anteil bei 97,37 %.

Tabelle 4-2666: Systemische allergische Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,961	1,757-14,011	0,0025
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,093	0,624-1,916	0,7551

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2666 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen gezeigt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,7551).

Tabelle 4-2667: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, initialen Aufdosierung		208	76			
	Ja	1 (0,48)	0 (0,00)	0,0048 (-0,0108-0,0204)	-	1,105 (0,045-26,836)
	Nein	207 (99,52)	76 (100,00)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2667 wird der Anteil der männlichen Patienten gezeigt, bei welchen mind. eine systemische allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 festgestellt wurde. Aus der AR101-Gruppe zeigte ein männlicher Patient sowie aus der Placebo-Gruppe kein männlicher Patient eine systemisch allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Bei den weiblichen Patienten konnte keine systemisch allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung festgestellt werden.

Tabelle 4-2668: Systemische allergische Reaktionen während der Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9679
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	<0,001	<0,001->999,999	0,9601
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-2668 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen während der Aufdosierung dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,9601).

Tabelle 4-2669: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Dosissteigerung		164	48			
	Ja	15 (9,15)	1 (2,08)	0,0706 (-0,0143-0,1556)	4,7315 (0,6087-36,7772)	4,3902 (0,595-32,3919)
	Nein	149 (90,85)	47 (97,92)			
	p*	0,128		0,0002		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-2669 wird der Anteil der weiblichen Patienten dargestellt, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Während der Dosissteigerungsphase zeigten 90,85 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine systemischen allergischen Reaktionen in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe zeigte eine weibliche Patientin mind. eine systemische allergische Reaktion auf. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag kein Effekt vor.

Tabelle 4-2670: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Dosissteigerung		208	76			
	Ja	16 (7,69)	1 (1,32)	0,0638 (0,0014-0,1261)	6,25 (0,8144-47,9624)	5,8462 (0,7887-43,333)
	Nein	192 (92,31)	75 (98,68)			
	p*	0,0487		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2670 zeigt den Anteil der männlichen Patienten auf, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. 7,69 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. eine systemische allergische Reaktion in der Dosissteigerungsphase, die anderen 92,31 % zeigten diese nicht auf. Im Placebo-Arm war dieser Wert bei 98,68 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2671: Systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	5,487	1,293-23,28	0,021
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,23	0,603-2,507	0,5689

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2671 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen gezeigt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen hierbei nachgewiesen werden (p = 0,5689).

Tabelle 4-2672: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Erhaltungsphase		164	48			
	Ja	14 (8,54)	1 (2,08)	0,0645 (-0,0179-0,147)	4,3867 (0,5619-34,2474)	4,0976 (0,5528-30,371)
	Nein	150 (91,46)	47 (97,92)			
	p*	0,1993		0,0003		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2672 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. 8,54 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine systemische allergische Reaktion in der Erhaltungsphase, 91,46 % taten dies nicht. In der Placebo-Gruppe zeigten 2,08 % der weiblichen Patienten mind. eine systemische allergische Reaktion in dieser Phase. Dieser Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-2673: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Erhaltungsphase		208	76			
	Ja	13 (6,25)	1 (1,32)	0,0493 (-0,0075-0,1062)	5 (0,6428-38,8904)	4,75 (0,6321-35,6967)
	Nein	195 (93,75)	75 (98,68)			
	p*	0,1225		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2673 wird der Anteil der männlichen Patienten dargestellt, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003

aufwies. 93,75 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten in der Erhaltungsphase keine systemischen allergischen Reaktionen. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 98,68 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt wurde hier festgestellt.

Tabelle 4-2674: Systemische allergische Reaktionen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,692	1,099-20,04	0,0369
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,413	0,664-3,008	0,3693

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2674 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Erhaltungsphase bezüglich der systemischen allergischen Reaktionen dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen beobachtet werden (p = 0,3693).

Tabelle 4-2675: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	2 (11,1)	1 (100)	2 (11,8)	1 (100)	4 (11,4)	2 (100)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	16 (88,9)	0 (0)	15 (88,2)	0 (0)	31 (88,6)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	18 (100)	1 (100)	17 (100)	1 (100)	35 (100)	2 (100)

Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2675 ist die Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 aufgeführt. In der Dosissteigerungsphase wurden 18 systemische allergische Reaktionen bei den weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe beobachtet, wobei 88,9 % behandlungsbedingt waren. In der Placebo-Gruppe wurde ein derartiges Ereignis beobachtet. Während der Erhaltungsphase zeigten sich 17 systemische allergische Reaktionen im AR101-Arm, hiervon waren 88,5 % behandlungsbedingt. 1 nicht behandlungsbedingte systemische allergische Reaktion traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf.

Tabelle 4-2676: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung	Dosissteigerung	Erhaltungsphase	Total

Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	3 (14,3)	1 (100)	2 (12,5)	1 (100)	5 (13,2)	0 (0)
Behandlungs-bedingt	1 (100)	0 (0)	18 (85,7)	0 (0)	14 (87,5)	0 (0)	33 (86,8)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	21 (100)	1 (100)	16 (100)	1 (100)	38 (100)	2 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2676 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC003. Während der initialen Aufdosierung wurde 1 behandlungsbedingte systemisch allergische Reaktion im AR101-Arm bei den männlichen Patienten festgestellt. In der Placebo-Gruppe zeigte sich keins. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 21 systemische allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren 85,7 % behandlungsbedingt. 1 nicht behandlungsbedingte systemisch allergische Reaktion trat in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf. In der Erhaltungsphase wurden 16 systemische allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 87,5 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurde 1 nicht behandlungsbedingte systemische allergische Reaktion beobachtet.

Tabelle 4-2677: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	1 (50)	-	0 (0)	-	1 (33,3)	-
Grad 2	-	-	1 (50)	-	0 (0)	-	1 (33,3)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	1 (100)	-	1 (33,3)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	2 (100)	-	0 (0)	-	2 (66,7)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	1 (100)	-	1 (33,3)	-
TOTAL	-	-	2 (100)	-	1 (100)	-	3 (100)	-
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2677 wird die Anzahl der als schwerwiegend eingestuften während der Studie ARC003 aufgetretenen systemischen allergischen Reaktionen nach CTCAE bei den weiblichen Patienten dargestellt. vor. Im AR101-Arm traten in der Dosissteigerungsphase eine als mild und eine als moderat eingestufte schwerwiegende systemisch allergische Reaktionen auf. Alle wurden als in Zusammenhang mit der Behandlung stehen bewertet

(siehe Tabelle 4-2678). In der Gruppe der männlichen Patienten lag keine schwerwiegende systemisch allergische Reaktion vor.

Tabelle 4-2678: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	2 (100)	-	1 (100)	-	3 (100)	-
TOTAL	-	-	2 (100)	-	1 (100)	-	3 (100)	-
Quelle: (143)								

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-2679: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten aus Nordamerika aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Nordamerika	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	0 (0)	0 (0)	12 (42,9)	1 (50)	13 (50)	0 (0)	25 (46,3)	1 (33,3)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	16 (57,1)	1 (50)	13 (50)	1 (100)	29 (53,7)	2 (66,7)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	0 (0)	0 (0)	28 (100)	2 (100)	26 (100)	1 (100)	54 (100)	3 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	28 (100)	2 (100)	26 (100)	1 (100)	54 (100)	3 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2679 wird die Anzahl der systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 dargestellt. In der initialen Aufdosierung zeigten sich keine systemischen allergischen Reaktionen. Während der Dosissteigerungsphase wurden 28 systemische allergische Reaktionen bei den Patienten aus Nordamerika in der AR101-Gruppe beobachtet, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. In der Placebo-Gruppe waren 2 systemische allergische Reaktionen vorhanden. 26 systemische allergische Reaktionen zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten aus Nordamerika in der AR101-

Gruppe, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. 1 systemische allergische Reaktion wurde in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet.

Tabelle 4-2680: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten aus Europa aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Europa	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	1 (100)	0 (0)	7 (63,6)	0 (0)	3 (42,9)	0 (0)	11 (57,9)	0 (0)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	4 (36,4)	0 (0)	3 (42,9)	1 (100)	7 (36,8)	1 (100)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (100)	0 (0)	11 (100)	0 (0)	6 (85,7)	1 (100)	18 (94,7)	1 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	11 (100)	0 (0)	7 (100)	1 (100)	19 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2680 stellt die Anzahl der systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 dar. Während der initialen Aufdosierung konnte im AR101-Arm eine systemisch allergische Reaktion bei den Patienten aus Europa festgestellt werden mit einem Schweregrad 1. In der Placebo-Gruppe zeigten sich keine Ereignisse In der Dosissteigerungsphase wurden 11 systemische allergische Reaktionen bei den Patienten aus Europa im AR101-Arm festgestellt, wovon alle Ereignisse den Schweregrad ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe wurden keine festgestellt. In der Erhaltungsphase wurden 7 systemische allergische Reaktionen bei den Patienten aus Europa im AR101-Arm festgestellt, dabei zeigte sich eine Reaktion mit dem Schweregrad 3. 1 systemische allergische Reaktion wurde in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet, eine davon mit einem Schweregrad von 3.

Tabelle 4-2681: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, gesamte Studie		302	100			
	Ja	37 (12,25)	3 (3)	0,0925 (0,0248-0,1602)	4,5145 (1,3606-14,9786)	4,0839 (1,2871-12,9576)
	Nein	265 (87,75)	97 (97)			
	p*	0,0074		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2681 wird der Anteil der Patienten aus Nordamerika gezeigt, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion in der Studie ARC003 aufwies. 12,25 % der Patienten aus Nordamerika aus dem AR101-Arm zeigten mind. eine systemische allergische Reaktion in der Studie ARC003, 87,75 % dementsprechend nicht. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten aus Nordamerika, welche keine systemischen allergischen Reaktionen aufwies, bei 97 %.

Tabelle 4-2682: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, gesamte Studie		70	24			
	Ja	16 (22,86)	1 (4,17)	0,1869 (0,0085-0,3653)	6,8148 (0,8527-54,4613)	5,4857 (0,7678-39,1938)
	Nein	54 (77,14)	23 (95,83)			
	p*	0,0619		0,0007		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2682 stellt den Anteil der Patienten aus Europa dar, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion in der Studie ARC003 aufwies. Aus dem AR101-Arm zeigten 22,86 % der Patienten aus Europa mind. eine systemische allergische Reaktion, 77,14 % zeigten diese nicht. In der Placebo-Gruppe zeigten 4,17 % der Patienten aus Europa mind. eine systemische allergische Reaktion. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-2683: Systemische allergische Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	5,069	1,791-14,346	0,0022
Region Europa vs. Nordamerika	2,053	1,094-3,851	0,025

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2683 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen dargestellt. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,025).

Tabelle 4-2684: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, initialen Aufdosierung		70	24			
	Ja	1 (1,43)	0 (0,00)	0,0143 (-0,0333-0,0618)	-	1,056 (0,044-25,089)
	Nein	69 (98,57)	24 (100,00)			
	p*	1		0,0151		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2684 wird der Anteil der Patienten aus Europa gezeigt, bei welchem mind. eine systemische allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 festgestellt werden konnte. Aus der AR101-Gruppe zeigte ein Patient, aus dem Placebo-Arm zeigte kein Patient aus Europa mind. eine systemisch allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung auf. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Bei den Patienten aus Nordamerika konnten keine systemischen allergischen Reaktionen in dieser Phase beobachtet werden.

Tabelle 4-2685: Systemische allergische Reaktionen während der Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,958
Region Europa vs. Nordamerika	>999,999	<0,001->999,999	0,9339

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2685 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen während der Aufdosierung. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen hierbei festgestellt werden (p = 0,9339).

Tabelle 4-2686: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Dosissteigerung		302	100			
	Ja	22 (7,28)	2 (2)	0,0528 (-0,0007-0,1064)	3,85 (0,889-16,6726)	3,6424 (0,8719-15,2167)
	Nein	280 (92,72)	98 (98)			
	p*	0,0532		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2686 wird der Anteil der Patienten aus Nordamerika dargestellt, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. Während der Dosissteigerungsphase zeigten sich bei 7,28 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe mind. eine systemische allergische Reaktion in der Studie ARC003, bei 92,72 % wurden keine beobachtet. In der Placebo-Gruppe zeigten 2 Patienten mind. eine systemisch allergische Reaktion. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2687: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Dosissteigerung		70	24			
	Ja	9 (12,86)	0 (0,00)	0,1286 (-0,0078-0,265)	-	6,69 (0,404-110,8)
	Nein	61 (87,14)	24 (100,00)			
	p*	0,1055		0,0015		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2687 zeigt den Anteil der Patienten aus Europa auf, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufwies. 12,86 % der Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe zeigten eine systemische allergische Reaktion während der Dosissteigerung, 87,14 % zeigten diese nicht. In der Placebo-Gruppe zeigte kein Patient aus Europa in dieser Phase eine systemisch allergische Reaktion. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2688: Systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	5,584	1,316-23,702	0,0197
Region Europa vs. Nordamerika	1,694	0,754-3,803	0,2016
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-2688 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen aufgezeigt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,2016).

Tabelle 4-2689: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Erhaltungsphase		302	100			
	Ja	20 (6,62)	1 (1)	0,0562 (0,0059- 0,1065)	7,0213 (0,9301- 53,0015)	6,6225 (0,9002- 48,719)
	Nein	282 (93,38)	99 (99)			
	p*	0,0285		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2689 stellt den Anteil der Patienten aus Nordamerika dar, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. 93,38 % der Patienten aus Nordamerika aus dem AR101-Arm zeigten keine systemischen allergischen Reaktionen in der Erhaltungsphase auf. In der Placebo-Gruppe waren es 99 % der Patienten aus Nordamerika. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2690: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Erhaltungsphase		70	24			
	Ja	7 (10,00)	1 (4,17)	0,0583 (-0,071-0,1877)	2,5556 (0,298-21,9173)	2,4 (0,311-18,5195)
	Nein	63 (90,00)	23 (95,83)			
	p*	0,6749		0,0109		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2690 wird der Anteil der Patienten aus Europa gezeigt, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. 10 % der Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe zeigten in der Erhaltungsphase mind. eine systemische allergische Reaktion, dementsprechend zeigten 90 % der Patienten aus dieser Gruppe keine. In der Placebo-Gruppe war dieser Wert bei 95,83 %. Es lag hier kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2691: Systemische allergische Reaktionen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,806	1,125-20,528	0,0341
Region Europa vs. Nordamerika	1,711	0,729-4,017	0,2175

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2691 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa während der Erhaltungsphase bezüglich der systemischen allergischen Reaktionen dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen hierbei nachgewiesen werden (p = 0,2175).

Tabelle 4-2692: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Nordamerika	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	3 (10,7)	2 (100)	3 (11,5)	1 (100)	6 (11,1)	3 (100)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	25 (89,3)	0 (0)	23 (88,5)	0 (0)	48 (88,9)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	28 (100)	2 (100)	26 (100)	1 (100)	54 (100)	3 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2692 ist die Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 dargestellt. In der Dosissteigerungsphase wurden 28 systemische allergische Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, wobei 89,3% behandlungsbedingte Ereignisse waren. In der Placebo-Gruppe waren 2 systemisch allergische Reaktionen zu erkennen, welche sich als nicht behandlungsbedingt herausstellten. Während der Erhaltungsphase zeigten sich 26 systemische allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe, 88,5 % waren hierbei behandlungsbedingt. 1 systemische allergische Reaktion trat in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2693: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Europa	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	2 (18,2)	0 (0)	1 (14,3)	1 (100)	3 (15,8)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	1 (100)	0 (0)	9 (81,8)	0 (0)	6 (85,7)	0 (0)	16 (84,2)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	11 (100)	0 (0)	7 (100)	1 (100)	19 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2693 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 auf. Während der initialen Aufdosierung wurde eine systemisch allergische Reaktion im AR101-Arm festgestellt, diese stellte sich als behandlungsbedingt heraus. Während der Dosissteigerungsphase zeigten sich 11 systemische allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren 81,8 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 7 systemische allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 85,7 % behandlungsbedingt. In der Placebo-

Gruppe wurden 1 systemische allergische Reaktion beobachtet, welche nicht behandlungsbedingt war.

Tabelle 4-2694: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Nordamerika	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Grad 2	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2694 wird die Anzahl der als schwerwiegend eingestuften während der Studie ARC003 aufgetretenen systemischen allergischen Reaktionen nach CTCAE bei den Patienten aus Nordamerika dargestellt. vor. Im AR101-Arm traten in der Dosissteigerungsphase eine als moderat eingestufte schwerwiegende systemisch allergische Reaktion auf. Diese stellte sich als (siehe Tabelle 4-2696). In der Placebo-Gruppe lag kein solches Ereignis vor.

Tabelle 4-2695: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus Europa aus der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Europa	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	1 (100)	-	0 (0)	-	1 (50)	-
Grad 2	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	1 (100)	-	1 (50)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	1 (100)	-	0 (0)	-	1 (50)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	1 (100)	-	1 (50)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-	2 (100)	-

Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2695 zeigt die Anzahl der als schwerwiegend eingestuften während der Studie ARC003 aufgetretenen systemischen allergischen Reaktionen nach CTCAE bei den Patienten aus Europa. In der Dosissteigerung wurde eine schwerwiegende systemische allergische Reaktion mit dem Schweregrad 1 im AR101-Arm festgestellt. In der Erhaltungsphase erlitt ein Proband im AR101-Arm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis mit dem Schweregrad 3. Beide Ereignisse wurden als behandlungsbezogen eingestuft (s. Tabelle 4-2697).

Tabelle 4-2696: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-

Quelle: (143)

Tabelle 4-2697: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus Europa aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-	2 (100)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-	2 (100)	-

Quelle: (143)

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Tabelle 4-2698: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Nachbeobachtung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	0 (0)	0 (0)	9 (40,9)	1 (50)	14 (60,9)	0 (0)	23 (51,1)	1 (25)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	13 (59,1)	1 (50)	9 (39,1)	2 (100)	22 (48,9)	3 (75)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	0 (0)	0 (0)	22 (100)	2 (100)	23 (100)	2 (100)	45 (100)	4 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	22 (100)	2 (100)	23 (100)	2 (100)	45 (100)	4 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2698 wird die Anzahl der systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 gezeigt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 22 systemische allergische Reaktionen bei den Patienten mit Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon alle mit dem Schweregrad ≤ 2. In der Placebo-Gruppe lagen in dieser Phase 2 systemische allergische Reaktionen vor mit einem Schweregrad von ≤ 2. 23 systemische allergische Reaktionen zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der AR101-Gruppealle mit dem Schweregrad ≤ 2. 2 systemische allergische Reaktionen wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet, wobei beide einen Schweregrad von 2 aufwiesen.

Tabelle 4-2699: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Nachbeobachtung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	1 (100)	0 (0)	10 (58,8)	0 (0)	2 (20)	0 (0)	13 (46,4)	0 (0)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	7 (41,2)	0 (0)	7 (70)	0 (0)	14 (50)	0 (0)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (100)	0 (0)	17 (100)	0 (0)	9 (90)	0 (0)	27 (96,4)	0 (0)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	17 (100)	0 (0)	10 (100)	0 (0)	28 (100)	0 (0)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2699 stellt die Anzahl der systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dar. Während der initialen Aufdosierung konnte im AR101-Arm eine systemische allergische Reaktion bei den Patienten ohne Nachbeobachtung festgestellt werden mit einem Schweregrad von 1. In der Placebo-Gruppe lag keine vor. In der Dosissteigerungsphase wurden 17 systemische allergische Reaktionen bei den Patienten ohne Nachbeobachtung im AR101-Arm beobachtet, wovon alle den Schweregrad ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe wurde keine so eine Reaktion festgestellt. In der Erhaltungsphase wurden 10 systemische allergische Reaktionen bei den Patienten ohne Nachbeobachtung im AR101-Arm festgestellt, eine davon mit einem Schweregrad von 3.

Tabelle 4-2700: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, gesamte Studie		259	105			
	Ja	32 (12,36)	4 (3,81)	0,0855 (0,0178-0,1531)	3,5595 (1,2264-10,331)	3,2432 (1,1761-8,9439)
	Nein	227 (87,64)	101 (96,19)			
	p*	0,0133		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2700 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 gezeigt, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion aufzeigte. 12,36 % der Patienten mit Nachbeobachtung aus dem AR101-Arm zeigten mind. eine systemische allergische Reaktion in der Studie ARC003 auf, die weiteren 87,64 % zeigen keine auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion bei 3,81 %.

Tabelle 4-2701: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, gesamte Studie		113	19			
	Ja	21 (18,58)	0 (0)	0,1858 (0,0081-0,3636)	-	7,544 (0,476-119,6)
	Nein	92 (81,42)	19 (100)			
	p*	0,0422		0,0012		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2701 stellt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dar, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion aufwies. Aus dem AR101-Arm zeigten 81,42 % der Patienten ohne

Nachbeobachtung keine systemischen allergischen Reaktionen, in der Placebo-Gruppe waren es alle Patienten. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2702: Systemische allergische Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,683	1,651-13,281	0,0037
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	1,495	0,831-2,69	0,1795
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-2702 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden ($p < 0,1795$).

Tabelle 4-2703: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, initialen Aufdosierung		113	19			
	Ja	1 (0,88)	0 (0)	0,0088 (-0,0333- 0,051)	-	0,526 (0,022- 12,463)
	Nein	112 (99,12)	19 (100)			
	p*	1		0,0292		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (144)						

In der Tabelle 4-2703 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 gezeigt, bei welchem mind. eine systemische allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung beobachtet werden konnte. Aus der AR101-Gruppe zeigte ein Patient sowie aus der Placebo-Gruppe kein Patient ohne Nachbeobachtung mind. eine systemische allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. In den Patientengruppen mit Nachbeobachtung zeigten sich keine systemischen allergischen Reaktionen in dieser Phase.

Tabelle 4-2704: Systemische allergische Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9609
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	>999,999	<0,001->999,999	0,9445

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2704 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden ($p < 0,9445$).

Tabelle 4-2705: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Dosissteigerung		259	105			
	Ja	18 (6,95)	2 (1,9)	0,0505 (-0,0012-0,1021)	3,8465 (0,8765-16,8801)	3,6486 (0,8617-15,4487)
	Nein	241 (93,05)	103 (98,1)			
	p*	0,0557		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-2705 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dargestellt, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase aufzeigte. Während dieser Phase zeigten sich bei 93,05 % der Patienten mit Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe mind. eine systemische allergische Reaktion in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 98,1 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-2706: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Dosissteigerung		113	19			
	Ja	13 (11,5)	0 (0)	0,115 (-0,0298-0,2599)	-	4,737 (0,293-76,541)
	Nein	100 (88,5)	19 (100)			
	p*	0,2132		0,0049		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (144)

Die Tabelle 4-2706 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung auf, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase aufwies. 11,5 % der Patienten ohne Nachbeobachtung aus dem AR101-Arm zeigten mind. eine systemische allergische Reaktion während der Dosissteigerung, 88,5 % der Patienten aus dieser Gruppe zeigten diese nicht. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. In der Placebo-Gruppe wurde bei keinem Patienten ohne Nachbeobachtung mind. eine systemische allergische Reaktion beobachtet.

Tabelle 4-2707: Systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	5,126	1,201-21,868	0,0273
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	1,628	0,78-3,398	0,1939

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2707 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,1939).

Tabelle 4-2708: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Erhaltungsphase		259	105			
	Ja	18 (6,95)	2 (1,9)	0,0505 (-0,0012-0,1021)	3,8465 (0,8765-16,8801)	3,6486 (0,8617-15,4487)
	Nein	241 (93,05)	103 (98,1)			
	p*	0,0557		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (144)

Die Tabelle 4-2708 stellt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dar, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufwies. 93,05 % der Patienten mit Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe zeigten keine systemischen allergischen Reaktionen in der Erhaltungsphase auf. In der Placebo-Gruppe waren es 98,1 % der Patienten mit Nachbeobachtung. Dieser Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-2709: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Erhaltungsphase		113	19			
	Ja	9 (7,96)	0 (0)	0,0796 (-0,0428-0,2021)	-	3,333 (0,202-55,028)
	Nein	104 (92,04)	19 (100)			
	p*	0,3565		0,0091		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-2709 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 gezeigt, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufzeigte. 7,96 % der Patienten ohne Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe zeigten in der Erhaltungsphase mind. eine

systemische allergische Reaktion, in der Placebo-Gruppe war dies bei keinem Patienten zu beobachten. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-2710: Systemische allergische Reaktionen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,71	1,098-20,215	0,037
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	1,091	0,481-2,477	0,8347
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-2710 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 während der Erhaltungsphase bezüglich der systemischen allergischen Reaktionen dar. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8347).

Tabelle 4-2711: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten in der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	3 (13,6)	1 (100)	3 (13)	2 (100)	6 (13,3)	3 (100)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	19 (86,4)	0 (0)	20 (87)	0 (0)	39 (86,7)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	22 (100)	1 (100)	23 (100)	2 (100)	45 (100)	3 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2711 ist die Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 dargestellt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 22 systemische allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren 19 behandlungsbedingt. Eine systemische allergische Reaktion trat in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, wobei diese nicht behandlungsbedingt war. In der Erhaltungsphase wurden 23 systemische allergische Reaktionen beobachtet, 20 davon behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 2 systemische allergische Reaktionen in dieser Phase festgestellt, beide nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2712: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten in der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	2 (11,8)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	3 (10,7)	0 (0)
Behandlungs-bedingt	1 (100)	0 (0)	15 (88,2)	0 (0)	9 (90)	0 (0)	25 (89,3)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	17 (100)	0 (0)	10 (100)	0 (0)	28 (100)	0 (0)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2712 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung auf. Während der initialen Aufdosierung wurde eine systemische allergische Reaktion im AR101-Arm festgestellt, diese war eine behandlungsbedingte Reaktion. In der Placebo-Gruppe konnte keine beobachtet werden. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 17 systemische allergische Reaktionen im AR101-Arm, hiervon waren 15 behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm zeigte sich keine in dieser Phase. In der Erhaltungsphase wurden 10 systemische allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 9 behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2713: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Nachbeobachtung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Grad 2	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2713 zeigt die Anzahl der als schwerwiegend eingestuften während der Studie ARC003 aufgetretenen systemischen allergischen Reaktionen nach CTCAE bei den Patienten

mit Nachbeobachtung. In der Dosissteigerung wurde eine schwerwiegende systemische allergische Reaktion mit dem Schweregrad 1 im AR101-Arm festgestellt. Dieses Ereignis wurde als behandlungsbedingt eingestuft (s. Tabelle 4-2715).

Tabelle 4-2714: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Nachbeobachtung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Grad 2	-	-	1 (100)	-	0 (0)	-	1 (50)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	1 (100)	-	1 (50)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	1 (100)	-	0 (0)	-	1 (50)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	1 (100)	-	1 (50)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-	2 (100)	-
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2714 wird die Anzahl der als schwerwiegend eingestuften während der Studie ARC003 aufgetretenen systemischen allergischen Reaktionen nach CTCAE bei den Patienten ohne Nachbeobachtung dargestellt. In der Dosissteigerung wurde eine schwerwiegende systemische allergische Reaktion mit dem Schweregrad 2 in der AR101-Gruppe festgestellt. In der Erhaltungsphase zeigten sich ebenfalls eine schwerwiegende systemische allergische Reaktion. Diese Ereignisse wurden als behandlungsbedingt eingestuft (s. Tabelle 4-2716).

Tabelle 4-2715: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Nachbeobachtung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Quelle: (143)								

Tabelle 4-2716: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Nachbeobachtung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-	2 (100)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-	2 (100)	-
Quelle: (143)								

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-2717: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	1 (100)	0(0)	9 (47,4)	1 (100)	6 (42,9)	0 (0)	16 (47,1)	1 (50)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	10 (52,6)	0 (0)	8 (57,1)	1 (100)	18 (52,9)	1 (50)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (100)	0 (0)	19 (100)	1 (100)	14 (100)	1 (100)	34 (100)	2 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	19 (100)	1 (100)	14 (100)	1 (100)	34 (100)	2 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2717 wird die Anzahl der systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003 gezeigt. In der initialen Aufdosierung zeigte sich in der AR101-Gruppe eine systemische allergische Reaktion bei den Patienten mit Asthma, diese mit dem Schweregrad 1. In der Placebo-Gruppe wurde keines in dieser Phase beobachtet. Während der Dosissteigerungsphase wurden 19 systemische allergische Reaktionen bei den Patienten mit Asthma im AR101-Arm beobachtet, welche den Schweregrad ≤ 2 zeigten. Im Placebo-Arm war es in dieser Phase eine systemische allergische Reaktion mit dem Schweregrad 1. 14 systemische allergische Reaktionen zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe, wobei alle

einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. 1 systemische allergische Reaktion wurde in der Placebo-Gruppe in dieser Phase festgestellt.

Tabelle 4-2718: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	0 (0)	0 (0)	10 (50)	0 (0)	10 (52,6)	0 (0)	20 (51,3)	0 (0)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	10 (50)	1 (100)	8 (42,1)	1 (100)	18 (46,2)	2 (100)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)	1 (2,6)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	0 (0)	0 (0)	20 (100)	1 (100)	18 (94,7)	1 (100)	38 (97,4)	2 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)	1 (2,6)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	20 (100)	1 (100)	19 (100)	1 (100)	39 (100)	2 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2718 stellt die Anzahl der systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003 dar. In der Dosissteigerungsphase wurden 20 systemische allergische Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon alle Ereignisse den Schweregrad ≤ 2 zeigten. In der Placebo-Gruppe wurde eine nachgewiesen. Während der Erhaltungsphase wurden 19 systemische allergische Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe festgestellt, eine dabei mit einem Schweregrad von 3. Eine systemische allergische Reaktion mit einem Schweregrad von 2 zeigte sich in der Placebo-Gruppe.

Tabelle 4-2719: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, gesamte Studie		198	65			
	Ja	27 (13,64)	2 (3,08)	0,1056 (0,0178-0,1934)	4,9737 (1,1492-21,5255)	4,4318 (1,0834-18,1294)
	Nein	171 (86,36)	63 (96,92)			
	p*	0,0184		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)						

***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2784 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma gezeigt, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion aufwies. 13,64 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten systemische allergische Reaktionen in der Studie ARC003 auf, die anderen 86,36 % der Patienten zeigten keine derartigen Reaktionen. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion bei 3,08 %.

Tabelle 4-2720: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, gesamte Studie		174	59			
	Ja	26 (14,94)	2 (3,39)	0,1155 (0,0195-0,2115)	5,0068 (1,1508-21,7824)	4,408 (1,0788-18,0116)
	Nein	148 (85,06)	57 (96,61)			
	p*	0,0184		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2720 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion aufwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 14,94 % der Patienten ohne Asthma mind. eine systemische allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe waren es 3,39 % der Patienten.

Tabelle 4-2721: Systemische allergische Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,99	1,768-14,087	0,0024
Asthma Nein vs. Ja	1,112	0,636-1,944	0,7094

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2721 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Asthma hinsichtlich der systemischen allergischen Reaktionen dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,7094).

Tabelle 4-2722: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, initialen Aufdosierung		198	65			
	Ja	1 (0,51)	0 (0)	0,0051 (-0,0122-0,0223)	-	0,995 (0,041-24,131)
	Nein	197 (99,49)	65 (100)			
	p*	1		0,0003		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2722 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der initialen Aufdosierungsphase darstellte. Ein Patient mit Asthma aus dem AR101-Arm sowie kein Patient aus dem Placebo-Arm zeigte mind. eine systemische allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor. In der Patientengruppe ohne Asthma lagen in beiden Behandlungsarmen keine systemischen allergischen Reaktionen in dieser Phase vor.

Tabelle 4-2723: Systemische allergische Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9671
Asthma Nein vs. Ja	<0,001	<0,001->999,999	0,9581

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2723 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Asthma in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen während der initialen Aufdosierung dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,9581).

Tabelle 4-2724: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion während der Dosissteigerung bei den Patienten mit Asthma		198	65			
	Ja	16 (8,08)	1 (1,54)	0,0654 (-0,0035-0,1343)	5,6264 (0,7314-43,2817)	5,2525 (0,7103-38,8408)
	Nein	182 (91,92)	64 (98,46)			
	p*	0,0802		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2724 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma dargestellt, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase zeigte. Während dieser Phase zeigte sich bei 8,08 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm mind. eine systemische allergische Reaktion in der Studie ARC003. Im Placebo-Arm war dieser Wert bei 1,54 %. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2725: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Dosissteigerung		174	59			
	Ja	15 (8,62)	1 (1,69)	0,0693 (-0,0054-0,1439)	5,4717 (0,7069-42,3529)	5,0862 (0,6866-37,6798)
	Nein	159 (91,38)	58 (98,31)			
	p*	0,0786		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2725 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma auf, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase aufwies. 8,62 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe wiesen mind. eine systemische allergische Reaktion während der Dosissteigerung auf, 91,38 % zeigten diese

nicht. In der Placebo-Gruppe konnte bei einem Patienten mind. eine systemische allergische Reaktion beobachtet werden.

Tabelle 4-2726: Systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	5,549	1,308-23,531	0,0201
Asthma Nein vs. Ja	1,075	0,528-2,19	0,842
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-2726 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Asthma während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,842).

Tabelle 4-2727: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Erhaltungsphase		198	65			
	Ja	12 (6,06)	1 (1,54)	0,0452 (-0,0155- 0,106)	4,129 (0,5264- 32,3857)	3,9394 (0,5222- 29,7161)
	Nein	186 (93,94)	64 (98,46)			
	p*	0,1964		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-2727 stellt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma dar, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufzeigte. 6,06 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm wiesen mind. eine systemische allergische Reaktion in der Erhaltungsphase auf. In der Placebo-Gruppe waren es 1,54 % der Patienten mit Asthma in dieser Phase. Dieser Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-2728: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Erhaltungsphase		174	59			
	Ja	15 (8,62)	1 (1,69)	0,0693 (-0,0054-0,1439)	5,4717 (0,7069-42,3529)	5,0862 (0,6866-37,6798)
	Nein	159 (91,38)	58 (98,31)			
	p*	0,0786		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2728 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma gezeigt, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Erhaltungsphase aufwies. 8,62 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten in der Erhaltungsphase systemische allergische Reaktionen, bei den anderen 91,38 % der Patienten konnten diese nicht beobachtet werden. In der Placebo-Gruppe zeigte ein Patient mind. eine systemische allergische Reaktion.

Tabelle 4-2729: Systemische allergische Reaktionen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,796	1,123-20,48	0,0343
Asthma Nein vs. Ja	1,432	0,671-3,058	0,3529

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2729 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC003 mit und ohne Asthma bezüglich der systemischen allergischen Reaktionen während der Erhaltungsphase. Es konnte hierbei ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,3529).

Tabelle 4-2730: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	3 (15,8)	1 (100)	1 (7,1)	1 (100)	4 (11,8)	2 (100)
Behandlungs-bedingt	1 (100)	0 (0)	16 (84,2)	0 (0)	13 (92,9)	0 (0)	30 (88,2)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	19 (100)	1 (100)	14 (100)	1 (100)	34 (100)	2 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2730 ist die Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma dargestellt. In der initialen Aufdosierung wurde eine systemische allergische Reaktion im AR101-Arm beobachtet, welche sich als behandlungsbedingt herausstellte. Während der Dosissteigerung zeigten sich 19 systemische allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren 84,2 % behandlungsbedingt. Eine systemische allergische Reaktion trat in der Placebo-Gruppe in dieser Phase auf, diese war nicht behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 14 systemische allergische Reaktionen beobachtet, 13 davon behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurde 1 systemische allergische Reaktion in dieser Phase festgestellt, diese war nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2731: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	2 (10)	1 (100)	3 (15,8)	1 (100)	5 (12,8)	2 (100)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	18 (90)	0 (0)	16 (84,2)	0 (0)	34 (87,2)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	20 (100)	1 (100)	19 (100)	1 (100)	39 (100)	2 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2731 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 20 systemische allergische Reaktionen im AR101-Arm, hiervon waren 90 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm trat in dieser Phase eines auf. In der Erhaltungsphase wurden 19 systemische allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 16 behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurde eine systemische allergische Reaktion festgestellt, welche nicht behandlungsbedingt war.

Tabelle 4-2732: Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	1 (50)	-	0 (0)	-	1 (33,3)	-
Grad 2	-	-	1 (50)	-	0 (0)	-	1 (33,3)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	1 (100)	-	1 (33,3)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	2 (100)	-	0 (0)	-	2 (66,7)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	1 (100)	-	1 (33,3)	-
TOTAL	-	-	2 (100)	-	1 (100)	-	3 (100)	-
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2732 wird die Anzahl der als schwerwiegend eingestuften während der Studie ARC003 aufgetretenen systemischen allergischen Reaktionen nach CTCAE bei den Patienten ohne Asthma dargestellt. In der Dosissteigerung wurden 2 schwerwiegende systemische allergische Reaktionen mit dem Schweregrad 1 und 2 in der AR101-Gruppe festgestellt. In der Erhaltungsphase zeigte sich 1 schwerwiegende systemische allergische Reaktion. Diese Ereignisse wurden als behandlungsbezogen eingestuft (s. Tabelle 4-2733). Bei den Patienten mit Asthma konnten in der Studie ARC003 keine schwerwiegenden systemisch allergischen Reaktionen nachgewiesen werden.

Tabelle 4-2733: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Asthma

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	2 (100)	-	1 (100)	-	3 (100)	-
TOTAL	-	-	2 (100)	-	1 (100)	-	3 (100)	-
Quelle: (143)								

Anaphylaktische Reaktion in der Studie ARC004

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-2734: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
4 - 11 Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	2 (28,6)	8 (88,9)
Grad 2	4 (57,1)	1 (11,1)
Grad 3	1 (14,3)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	6 (85,7)	9 (100)
≥ 3	1 (14,3)	0 (0)
TOTAL	7 (100)	9 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2734 zeigt die Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004. In der Kohorte 1 lagen 7 hypersensitive Reaktionen vor, eines davon mit dem Schweregrad 3. In der Kohorte 3A waren es 9 hypersensitive Reaktionen, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2735: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
12 - 17 Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	0 (0)	2 (50)
Grad 2	5 (83,3)	2 (50)
Grad 3	1 (16,7)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	5 (83,3)	4 (100)
≥ 3	1 (16,7)	0 (0)
TOTAL	6 (100)	4 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2735 wird die Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 lagen hier 6 hypersensitive Reaktionen vor, wovon eines den Schweregrad 3 zeigte. In der Kohorte 3A waren es 4 hypersensitive Reaktionen, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2736: Anzahl der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. eine systemisch allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, gesamte Studie		63	22
	Ja	4 (6,3)	3 (13,6)
	Nein	59 (93,7)	19 (86,4)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-2736 zeigt den Anteil der Probanden der Studie ARC004 zwischen 4 - 11 Jahren, bei welchen mindestens eine systemisch allergische Reaktion auftrat. Bei 6,3 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Kohorte 1 wurde in der Studie ARC004 mindestens eine systemisch allergische Reaktion festgestellt. In der Kohorte 3A lag dieser Wert bei 13,6 %.

Tabelle 4-2737: Anzahl der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. eine systemisch allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, gesamte Studie		46	9
	Ja	3 (6,5)	2 (22,2)
	Nein	43 (93,5)	7 (77,8)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-2737 wird der Anteil der Probanden der Studie ARC004 zwischen 12 - 17 Jahren, bei welchen mindestens eine systemisch allergische Reaktion auftrat, dargestellt. 6,5 % der Patienten aus der Kohorte 1 erlitten in der Studie ARC004 mindestens eine hypersensitive Reaktion. In der Kohorte 3A lag dieser Wert bei 22,2 %.

Tabelle 4-2738: Anzahl der behandlungsbedingten systemisch allergischen Reaktionen den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte	
4 - 11 Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	2 (28,6)	1 (11,1)
Behandlungs-bedingt	5 (71,4)	8 (88,9)
TOTAL	7 (100)	9 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2738 ist die Anzahl der behandlungsbedingten systemisch allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 wurden 7 systemisch allergische Reaktionen festgestellt, davon 71,4 % behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A wurden 9 systemisch allergischen Reaktionen nachgewiesen, davon 88,9 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2739: Anzahl der behandlungsbedingten systemisch allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte	
12 - 17 Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	3 (50)	1 (25)
Behandlungs-bedingt	3 (50)	3 (75)
TOTAL	6 (100)	4 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2739 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten systemisch allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004. 6 systemisch allergischen Reaktionen wurden in der Kohorte 1 nachgewiesen, 50 % waren behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren es 4 systemisch allergischen Reaktionen, 75 % behandlungsbedingt.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-2740: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Weiblich Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	1 (14,3)	8 (88,9)
Grad 2	4 (57,1)	1 (11,1)
Grad 3	2 (28,6)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	5 (71,4)	9 (100)
≥ 3	2 (28,6)	0 (0)
TOTAL	7 (100)	9 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2740 zeigt die Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004 auf. In der Kohorte 1 lagen 7 systemisch allergische Reaktionen vor, 2 mit dem Schweregrad 3. In der Kohorte 3A waren es 9 hypersensitive Reaktionen, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2741: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Männlich Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	1 (16,7)	2 (50)
Grad 2	5 (83,3)	2 (50)
Grad 3	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	6 (100)	4 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)
TOTAL	6 (100)	4 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2741 wird die Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004 aufgezeigt. In der Kohorte 1 lagen hier 6 systemisch allergische Reaktionen vor, wovon alle den Schweregrad ≤ 2 zeigten. In der Kohorte 3A waren es 4 systemisch allergische Reaktionen mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2742: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. eine systemisch allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, gesamte Studie		52	14
	Ja	3 (5,8)	3 (21,4)
	Nein	49 (94,2)	11 (78,6)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-2742 zeigt den Anteil der weiblichen Probanden der Studie ARC004, bei welchen mindestens eine systemisch allergische Reaktion auftrat. Bei 5,8 % der weiblichen Patienten aus der Kohorte 1 wurde in der Studie ARC004 mindestens eine systemisch allergische Reaktion festgestellt. In der Kohorte 3A lag dieser Anteil bei 21,4 %.

Tabelle 4-2743: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. eine systemisch allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, gesamte Studie		57	17
	Ja	4 (7)	2 (11,8)
	Nein	53 (93)	15 (88,2)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-2743 wird der Anteil der männlichen Probanden der Studie ARC004, bei welchen mindestens eine systemisch allergische Reaktion auftrat, dargestellt. 7 % der männlichen Patienten aus der Kohorte 1 erlitten in der Studie ARC004 mindestens eine hypersensitive Reaktion. In der Kohorte 3A lag dieser Wert bei 11,8 %.

Tabelle 4-2744: Anzahl der behandlungsbedingten systemisch allergischen Reaktionen den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Weiblich Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	3 (42,9)	0 (0)
Behandlungs-bedingt	4 (57,1)	9 (100)
TOTAL	7 (100)	9 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2744 ist die Anzahl der behandlungsbedingten systemisch allergischen Reaktionen bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 wurden 7 systemisch allergische Reaktionen nachgewiesen, davon 57,1 % behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren 9 systemisch allergische Reaktionen zu beobachten, alle davon behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2745: Anzahl der behandlungsbedingten systemisch allergischen Reaktionen den männlichen Patienten aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Männlich Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	2 (33,3)	2 (50)
Behandlungs-bedingt	4 (66,7)	2 (50)
TOTAL	6 (100)	4 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2745 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten hypersensitiven Reaktionen, bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004. 6 systemisch allergische Reaktionen traten in der Kohorte 1 auf, 66,7 % davon behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren 4 systemisch allergische Reaktionen zu beobachten, 50 % behandlungsbedingt.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-2746: Anzahl der unter als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Mit Asthma Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	1 (14,3)	6 (100)
Grad 2	6 (85,7)	0 (0)
Grad 3	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	7 (100)	6 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)
TOTAL	7 (100)	6 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2746 zeigt die Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004. In der Kohorte 1 lagen 7 systemisch allergische Reaktionen vor, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. In der Kohorte 3A waren es 6 hypersensitive Reaktionen, ebenfalls alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2747: Anzahl der unter als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Ohne Asthma Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	1 (16,7)	4 (57,1)
Grad 2	3 (50)	3 (42,9)
Grad 3	2 (33,3)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	4 (66,7)	7 (100)
≥ 3	2 (33,3)	0 (0)
TOTAL	6 (100)	7 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2747 wird die Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 lagen hier 6 systemisch allergische Reaktionen vor, 2 davon mit dem Schweregrad 3. In der Kohorte 3A waren es 7 hypersensitive Reaktionen, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2748: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. eine systemisch allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, gesamte Studie		47	14
	Ja	4 (8,5)	2 (14,3)
	Nein	43 (91,5)	12 (85,7)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-2748 zeigt den Anteil der Probanden der Studie ARC004 mit Asthma, bei welchen mindestens eine systemisch allergische Reaktion auftrat. Bei 8,5 % der Patienten mit Asthma aus der Kohorte 1 wurde in der Studie ARC004 mindestens eine systemisch allergische Reaktion festgestellt. In der Kohorte 3A zeigten alle 14,3 % der Patienten mindestens eine systemisch allergische Reaktion.

Tabelle 4-2749: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. eine systemisch allergische Reaktion im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, gesamte Studie		62	17
	Ja	3 (4,8)	3 (17,6)
	Nein	59 (95,2)	14 (82,4)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-2749 wird der Anteil der Probanden ohne Asthma der Studie ARC004, bei welchen mindestens eine systemisch allergische Reaktion auftrat, dargestellt. 4,8 % der Patienten aus der Kohorte 1 erlitten in der Studie ARC004 mindestens eine systemisch allergische Reaktion. In der Kohorte 3A zeigten 17,6 % der Patienten mit Asthma mindestens eine systemisch allergische Reaktion auf.

Tabelle 4-2750: Anzahl der behandlungsbedingten systemisch allergischen Reaktionen den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Mit Asthma Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	3 (42,9)	0 (0)
Behandlungs-bedingt	4 (57,1)	6 (100)
TOTAL	7 (100)	6 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2750 ist die Anzahl der behandlungsbedingten systemisch allergischen Reaktionen bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 wurden 7 systemisch allergische Reaktionen festgestellt, davon 57,1 % behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A wurden 6 systemisch allergische Reaktionen festgestellt, davon alle behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2751: Anzahl der behandlungsbedingten systemisch allergischen Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Ohne Asthma Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	2 (33,3)	2 (28,6)
Behandlungs-bedingt	4 (66,7)	5 (71,4)
TOTAL	6 (100)	7 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2751 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten systemisch allergischen Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004. 6 systemisch allergische Reaktionen wurden in der Kohorte 1 nachgewiesen, 66,7 % waren behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren es 7 systemisch allergische Reaktionen, 71,4 % behandlungsbedingt.

Anaphylaktische Reaktion in der Studie ARC010

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-2752: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	1 (100)	0 (0)	2 (40)	0 (0)	3 (60)	2 (100)	6 (54,5)	2 (100)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	3 (60)	0 (0)	2 (40)	0 (0)	5 (45,5)	0 (0)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (100)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	5 (100)	2 (100)	11 (100)	2 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	5 (100)	2 (100)	11 (100)	2 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2752 wird die Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten aus der Studie ARC010 zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt. In der initialen Aufdosierung konnte im AR101-Arm eine systemisch allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren beobachtet werden. Während

der Dosissteigerungsphase wurden 5 systemisch allergische Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon alle den Schweregrad ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe wurden in dieser Phase keine systemisch allergische Reaktion mit dem Schweregrad 1 festgestellt. 5 systemische allergische Reaktionen mit dem Schweregrad ≤ 2 zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. 2 mit dem Schweregrad 2 wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet.

Tabelle 4-2753: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	0 (0)	0 (0)	4 (66,7)	0 (0)	3 (60)	0 (0)	7 (63,6)	0 (0)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	2 (33,3)	0 (0)	2 (40)	0 (0)	4 (36,4)	0 (0)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	0 (0)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	11 (100)	0 (0)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	11 (100)	0 (0)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2753 zeigt die Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC010. In der Dosissteigerungsphase wurden 6 systemische allergische Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon alle den Schweregrad ≤ 2 zeigten. Im Placebo-Arm wurde kein derartiges Ereignis in dieser Phase festgestellt. 5 systemische allergische Reaktionen zeigten sich bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 5 aufwiesen.

Tabelle 4-2754: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion (Gesamtraten) bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion		97	30			
	Ja	8 (8,25)	1 (3,33)	0,0491 (-0,0559-0,1542)	2,6067 (0,3127-21,7318)	2,4742 (0,3223-18,9928)
	Nein	89 (91,75)	29 (96,67)			
	p*	0,6847		0,0057		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2754 ist der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion in der Studie ARC010 aufwies, dargestellt. 8,25 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine systemische allergische Reaktion in der Studie ARC010, 91,75 % der Patienten zeigten keine in dieser Phase. In der Placebo-Gruppe zeigten 3,33% der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren mind. eine systemische allergische Reaktion auf.

Tabelle 4-2755: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion (Gesamtraten) bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion		35	13			
	Ja	8 (22,86)	0 (0)	0,2286 (-0,0087-0,4658)	-	6,611 (0,408-107,051)
	Nein	27 (77,14)	13 (100)			
	p*	0,0876		0,0038		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2755 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgezeigt, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion in der Studie ARC010 nachwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 22,86 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. eine systemische allergische Reaktion, die weiteren 77,14 % zeigten diese nicht auf. In der

Placebo-Gruppe waren bei allen Patienten zwischen 12 - 17 Jahren keine systemisch allergischen Reaktionen zu erkennen. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2756: Systemische allergische Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	6,225	0,792-48,923	0,0822
Alter 12-17 vs. 4-11	2,804	0,997-7,892	0,0508
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-2756 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,0508).

Tabelle 4-2757: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der initialen Aufdosierung bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, initiale Aufdosierung		97	30			
	Ja	1 (1,03)	0 (0)	0,0103 (-0,0259-0,0465)	-	0,949 (0,04-22,707)
	Nein	96 (98,97)	30 (100)			
	p*	1		0,0084		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-2757 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren gezeigt, bei welchem mind. eine systemische allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe zeigte ein Patient und aus der Placebo-Gruppe kein Patient zwischen 4 - 11 Jahren mind. eine systemisch allergische Reaktion. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Bei den Patienten zwischen 12 – 17 Jahren konnte in beiden Behandlungsgruppen keine systemisch allergische Reaktion festgestellt werden.

Tabelle 4-2758: Systemische allergische Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001- >999,999	0,9561
Alter 12-17 vs. 4-11	<0,001	<0,001- >999,999	0,9539

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2758 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Aufdosierung in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,9539).

Tabelle 4-2759: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der Dosissteigerung bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Dosissteigerung		97	30			
	Ja	5 (5,15)	0 (0)	0,0515 (-0,0281- 0,1312)	-	3,48 (0,198- 61,186)
	Nein	92 (94,85)	30 (100)			
	p*	0,5911		0,0032		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2759 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 aufzeigte. 5,15 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine systemische allergische Reaktion in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe konnte keiner derartige Reaktion beobachtet werden. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2760: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der Dosissteigerung bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Dosissteigerung		35	13			
	Ja	4 (11,43)	0 (0)	0,1143 (-0,0617-0,2902)	-	3,5 (0,201-60,866)
	Nein	31 (88,57)	13 (100)			
	p*	0,5627		0,0174		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2760 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren auf, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 aufwies. 11,43 Patienten aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren zeigten mind. eine systemische allergische Reaktion auf, in der Placebo-Gruppe war es bei keinem Patienten zu beobachten. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-2761: Systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9626
Alter 12-17 vs. 4-11	2,374	0,599-9,403	0,2182

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2761 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,9626).

Tabelle 4-2762: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Erhaltungsphase		97	30			
	Ja	4 (4,12)	1 (3,33)	0,0079 (-0,0717-0,0875)	1,2473 (0,134-11,6068)	1,2371 (0,1437-10,6493)
	Nein	93 (95,88)	29 (96,67)			
	p*	1		0,0148		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2762 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 aufwies. Bei 4,12 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine systemische allergische Reaktion in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 3,33 %. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2763: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Erhaltungsphase		35	13			
	Ja	4 (11,43)	0 (0)	0,1143 (-0,0617-0,2902)	-	3,5 (0,201-60,866)
	Nein	31 (88,57)	13 (100)			
	p*	0,3372		0,0189		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2763 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 aufwies. Bei 11,43 % der Patienten aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren zeigte sich mind. eine systemische allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe

wurde dies bei keinem Patienten beobachtet. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-2764: Systemische allergische Reaktionen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,825	0,341-23,418	0,3358
Alter 12-17 vs. 4-11	2,293	0,585-8,982	0,2336
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-2764 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Erhaltungsphase bezüglich der systemischen allergischen Reaktionen. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,2336).

Tabelle 4-2765: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	2 (100)	1 (9,1)	2 (100)
Behandlungs-bedingt	1 (100)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	4 (80)	0 (0)	10 (90,9)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	5 (100)	2 (100)	11 (100)	2 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2765 ist die Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden keine systemischen allergischen Reaktionen beobachtet. Während der Dosissteigerung zeigten sich 5 systemische allergische Reaktionen im AR101-Arm, diese waren alle behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm war keine solche Reaktion vorhanden. In der Erhaltungsphase lagen ebenfalls 5 systemische allergische Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im AR101-Arm vor, davon 80 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren 2 nicht behandlungsbedingte Reaktionen zu beobachten.

Tabelle 4-2766: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	2 (18,2)	0 (0)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	5 (83,3)	0 (0)	4 (80)	0 (0)	9 (81,8)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	11 (100)	0 (0)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2766 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 auf. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 6 systemische allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren 83,3 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 5 systemisch allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 80 % behandlungsbedingt.

Es traten in beiden Behandlungsarmen keine schwerwiegenden systemisch allergischen Reaktionen auf.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-2767: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	0 (0)	0 (0)	3 (42,9)	0 (0)	3 (60)	2 (100)	6 (50)	2 (100)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	4 (57,1)	0 (0)	2 (40)	0 (0)	6 (50)	0 (0)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	(0)
≤ 2	0 (0)	0 (0)	7 (100)	0 (0)	5 (100)	2 (100)	12 (100)	2 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	7 (100)	0 (0)	5 (100)	2 (100)	12 (100)	2 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2767 ist die Anzahl der systemischen allergischen Reaktionen bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010 dargestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 7 systemische allergische Reaktionen bei den weiblichen Patienten in der AR101-

Gruppe beobachtet, alle mit einem Schweregrad von ≤ 2. 5 systemische allergische Reaktionen wurden während der Erhaltungsphase bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe festgestellt, alle dabei mit dem Schweregrad ≤ 2. 2 systemische allergische Reaktionen wurde in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet mit dem Schweregrad 1.

Tabelle 4-2768: Systemische allergische Reaktionen bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	1 (100)	0 (0)	3 (75)	0 (0)	3 (60)	0 (0)	7 (70)	0 (0)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	2 (40)	0 (0)	3 (30)	0 (0)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (100)	0 (0)	4 (100)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	10 (100)	0 (0)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	4 (100)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	10 (100)	0 (0)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2768 stellt die Anzahl der systemischen allergischen Reaktionen bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010 dar. Während der initialen Aufdosierung konnte im AR101-Arm eine systemisch allergische Reaktion bei den männlichen Patienten festgestellt werden mit dem Schweregrad von 1. In der Dosissteigerungsphase wurden 4 systemische allergische Reaktionen bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe festgestellt, wovon alle den Schweregrad ≤ 2 zeigten. 5 systemische allergische Reaktionen zeigten sich bei den männlichen Patienten während der Erhaltungsphase im AR101-Arm, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2769: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion		64	16			
	Ja	8 (12,5)	1 (6,25)	0,0625 (-0,1106-0,2356)	2,1429 (0,2482-18,4983)	2 (0,2692-14,8578)
	Nein	56 (87,5)	15 (93,75)			
	p*	0,6785		0,0322		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2769 wird der Anteil der weiblichen Patienten gezeigt, welcher systemische allergische Reaktionen in der Studie ARC010 aufwies. 12,5 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine systemisch allergische Reaktion in der Studie ARC010. Die anderen 87,5 % zeigten keine. In der Placebo-Gruppe wiesen 6,25 % der weiblichen Patienten mind. eine systemisch allergische Reaktion auf. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-2770: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion		68	27			
	Ja	8 (11,76)	0 (0)	0,1176 (-0,0062-0,2415)	-	6,899 (0,412-115,545)
	Nein	60 (88,24)	27 (100)			
	p*	0,1002		0,0011		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2770 zeigt den Anteil der männlichen Patienten dar, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion in der Studie ARC010 aufwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 11,76 % der männlichen Patienten mind. eine systemisch allergische Reaktion auf, dementsprechend konnten bei 88,25 % der männlichen Patienten keine beobachtet werden. In

der Placebo-Gruppe wurde keine systemisch allergische Reaktion beobachtet. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2771: Systemische allergische Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	5,648	0,724-44,047	0,0985
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,262	0,458-3,477	0,6532
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-2771 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen gezeigt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,6532).

Tabelle 4-2772: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, initialen Aufdosierung		68	27			
	Ja	1 (1,47)	0 (0)	0,0147 (-0,0308- 0,0602)	-	1,217 (0,051- 28,982)
	Nein	67 (98,53)	27 (100)			
	p*	1		0,0107		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-2772 wird der Anteil der männlichen Patienten gezeigt, bei welchen mind. eine systemische allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 festgestellt wurde. Aus der AR101-Gruppe zeigte ein männlicher Patient sowie aus der Placebo-Gruppe kein männlicher Patient eine systemisch allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Bei den weiblichen Patienten konnte keine systemisch allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung festgestellt werden.

Tabelle 4-2773: Systemische allergische Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9674
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	<0,001	<0,001->999,999	0,9584
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-2773 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen während der Aufdosierung dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,958).

Tabelle 4-2774: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Dosissteigerung		64	16			
	Ja	5 (7,81)	0 (0)	0,0781 (-0,0545-0,2107)	-	2,877 (0,167-49,515)
	Nein	59 (92,19)	16 (100)			
	p*	0,5771		0,0158		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2774 wird der Anteil der weiblichen Patienten dargestellt, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 aufwies. Während der Dosissteigerungsphase zeigten 7,81 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe mind. eine systemisch allergische Reaktion in der Studie ARC010. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt wurde hierbei nachgewiesen. In der Placebo-Gruppe zeigte keine weibliche Patientin mind. eine systemische allergische Reaktion auf.

Tabelle 4-2775: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Dosissteigerung		68	27			
	Ja	4 (5,88)	0 (0)	0,0588 (-0,0307-0,1484)	-	3,652 (0,203-65,623)
	Nein	64 (94,12)	27 (100)			
	p*	0,575		0,0042		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2775 zeigt den Anteil der männlichen Patienten auf, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 aufzeigte. 5,88 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. eine systemische allergische Reaktion in der Dosissteigerungsphase, die anderen 94,12 % zeigten diese nicht auf. Im Placebo-Arm wurden keine systemisch allergischen Reaktionen festgestellt. Es zeigte sich hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-2776: Systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9456
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,356	0,347-5,291	0,6612

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2776 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen gezeigt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen hierbei nachgewiesen werden (p = 0,6612).

Tabelle 4-2777: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Erhaltungsphase		64	16			
	Ja	4 (6,25)	1 (6,25)	0 (-0,1326-0,1326)	1 (0,104-9,6135)	1 (0,1198-8,3455)
	Nein	60 (93,75)	15 (93,75)			
	p*	1		0,0748		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2777 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 aufzeigte. 6,25 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine systemische allergische Reaktion in der Erhaltungsphase, 93,75 % taten dies nicht. In der Placebo-Gruppe zeigten 6,25 % der weiblichen Patienten mind. eine systemische allergische Reaktion in dieser Phase. Dieser Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-2778: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Erhaltungsphase		68	27			
	Ja	4 (5,88)	0 (0)	0,0588 (-0,0307-0,1484)	-	3,652 (0,203-65,623)
	Nein	64 (94,12)	27 (100)			
	p*	0,575		0,0042		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2778 wird der Anteil der männlichen Patienten dargestellt, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 aufwies. 94,12 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten in der Erhaltungsphase keine systemischen allergischen Reaktionen. Kein statistisch signifikanter

Behandlungseffekt lag vor. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 100 %, alle Patienten zeigten keine systemisch allergische Reaktion.

Tabelle 4-2779: Systemische allergische Reaktionen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,604	0,314-21,556	0,375
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,427	0,368-5,541	0,6072
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-2779 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Erhaltungsphase bezüglich der systemischen allergischen Reaktionen dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen beobachtet werden (p = 0,6072).

Tabelle 4-2780: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	1 (20)	2 (100)	2 (16,7)	2 (100)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	6 (85,7)	0 (0)	4 (80)	0 (0)	10 (83,3)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	7 (100)	0 (0)	5 (100)	2 (100)	12 (100)	2 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2780 ist die Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010 aufgeführt. In der Dosissteigerungsphase wurden 7 systemische allergische Reaktionen bei den weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe beobachtet, wobei 85,7 % behandlungsbedingt waren. In der Placebo-Gruppe wurde kein derartiges Ereignis beobachtet. Während der Erhaltungsphase zeigten sich 5 systemische allergische Reaktionen im AR101-Arm, hiervon waren 80 % behandlungsbedingt. 2 nicht behandlungsbedingte systemische allergische Reaktionen traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf.

Tabelle 4-2781: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	1 (10)	0 (0)
Behandlungs-bedingt	1 (100)	0 (0)	4 (100)	0 (0)	4 (80)	0 (0)	9 (90)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	4 (100)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	10 (100)	0 (0)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2781 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC010. Während der initialen Aufdosierung wurde 1 behandlungsbedingte systemisch allergische Reaktion im AR101-Arm bei den männlichen Patienten festgestellt. In der Placebo-Gruppe zeigte sich keins. In der Dosissteigerungsphase wurden 4 systemische allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe nachgewiesen, hiervon waren alle behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 5 systemische allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 80 % behandlungsbedingt.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-2782: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den Patienten mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	0 (0)	0 (0)	2 (50)	0 (0)	1 (25)	2 (100)	3 (37,5)	2 (100)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	2 (50)	0 (0)	3 (75)	0 (0)	5 (62,5)	0 (0)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	0 (0)	0 (0)	4 (100)	0 (0)	4 (100)	2 (100)	8 (100)	2 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	4 (100)	0 (0)	4 (100)	2 (100)	8 (100)	2 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2782 wird die Anzahl der systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010 gezeigt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 4 systemische allergische Reaktionen bei den Patienten mit Asthma im AR101-Arm beobachtet, welche den Schweregrad ≤ 2 zeigten. Im Placebo-Arm war in dieser Phase keine

systemische allergische Reaktion zu beobachten. 4 systemische allergische Reaktionen zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. 2 systemische allergische Reaktionen wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase festgestellt, beide mit dem Schweregrad von 1.

Tabelle 4-2783: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	1 (100)	0 (0)	4 (57,1)	0 (0)	5 (83,3)	0 (0)	10 (71,4)	0 (0)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	3 (42,9)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)	4 (28,6)	0 (0)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (100)	0 (0)	7 (100)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	14 (100)	0 (0)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	7 (100)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	14 (100)	0 (0)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2783 stellt die Anzahl der systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC010 dar. In der Dosissteigerungsphase wurden 7 systemische allergische Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon alle Ereignisse den Schweregrad ≤ 2 zeigten. Während der Erhaltungsphase wurden 6 systemische allergische Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe festgestellt, alle ebenfalls mit einem Schweregrad von ≤ 2.

Tabelle 4-2784: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion		56	14			
	Ja	4 (7,14)	1 (7,14)	0,0000 (-0,1508-0,1508)	1 (0,1029-9,7184)	1 (0,121-8,2614)
	Nein	52 (92,86)	13 (92,86)			
	p*	1		0,0928		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)

***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2784 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 mit Asthma gezeigt, welcher systemische allergische Reaktionen aufwies. 7,14 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten systemische allergische Reaktionen in der Studie ARC010 auf, die anderen 92,86 % der Patienten zeigten keine derartigen Reaktionen. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten mit systemisch allergischen Reaktionen bei 7,14 %. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2785: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion		76	29			
	Ja	12 (15,79)	0 (0)	0,1579 (0,0218-0,294)	-	9,74 (0,595-159,397)
	Nein	64 (84,21)	29 (100)			
	p*	0,0339		0,0003		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2785 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 ohne Asthma, welcher systemische allergische Reaktionen aufwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 15,79 % der Patienten ohne Asthma systemischen allergischen Reaktionen. In der Placebo-Gruppe zeigte kein Patient ohne Asthma eine systemisch allergische Reaktion. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2786: Systemische allergische Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	6,17	0,79-48,212	0,0828
Asthma Nein vs. Ja	1,849	0,615-5,563	0,274

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2786 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC010 mit und ohne Asthma hinsichtlich der systemischen allergischen Reaktionen dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,274).

Tabelle 4-2787: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, initialen Aufdosierung		76	29			
	Ja	1 (1,32)	0 (0)	0,0132 (-0,0284-0,0547)	-	1,169 (0,049-27,905)
	Nein	75 (98,68)	29 (100)			
	p*	1		0,0088		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-2787 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 ohne Asthma, welcher systemische allergische Reaktionen während der initialen Aufdosierungsphase darstellte. Ein Patient ohne Asthma aus dem AR101-Arm sowie kein Patient aus dem Placebo-Arm zeigten systemische allergische Reaktionen während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt. Bei den Patienten mit Asthma kam in dieser Phase keine systemische allergische Reaktion vor.

Tabelle 4-2788: Systemische allergische Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9686
Asthma Nein vs. Ja	>999,999	<0,001->999,999	0,9616
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-2788 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC010 mit und ohne Asthma in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen während der initialen Aufdosierung dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,9616).

Tabelle 4-2789: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Dosissteigerung		56	14			
	Ja	3 (5,36)	0 (0)	0,0536 (-0,065-0,1722)	-	1,842 (0,101-33,747)
	Nein	53 (94,64)	14 (100)			
	p*	1		0,0302		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2789 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 mit Asthma dargestellt, welcher systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerungsphase zeigte. Während der Dosissteigerungsphase zeigten sich bei 5,36 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm systemische allergische Reaktionen in der Studie ARC010. Im Placebo-Arm waren diese Reaktionen nicht zu beobachten. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2790: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Dosissteigerung		76	29			
	Ja	6 (7,89)	0 (0)	0,0789 (-0,0204-0,1782)	-	5,065 (0,294-87,155)
	Nein	70 (92,11)	29 (100)			
	p*	0,1838		0,0019		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2790 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 ohne Asthma auf, welcher systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerungsphase aufwies. 7,89 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe wiesen systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerung auf, 92,11 % zeigten diese nicht. Es konnte hierbei

kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden. In der Placebo-Gruppe konnte bei keinem Patienten eine systemische allergische Reaktion beobachtet werden.

Tabelle 4-2791: Systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9451
Asthma Nein vs. Ja	1,514	0,362-6,335	0,5698

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2791 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC010 mit und ohne Asthma während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,5698).

Tabelle 4-2792: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Erhaltungsphase		56	14			
	Ja	2 (3,57)	1 (7,14)	-0,0357 (-0,1543-0,0829)	0,4815 (0,0405-5,7245)	0,5 (0,0487-5,1283)
	Nein	54 (96,43)	13 (92,86)			
	p*	0,4936		0,1388		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2792 stellt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 mit Asthma dar, welcher systemische allergische Reaktionen während der Erhaltungsphase aufzeigte. 3,57 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm wiesen systemische allergische Reaktionen in der Erhaltungsphase auf. In der Placebo-Gruppe waren es 7,14 % der Patienten mit Asthma in dieser Phase. Dieser Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-2793: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Erhaltungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Erhaltungsphase		76	29			
	Ja	6 (7,89)	0 (0)	0,0789 (-0,0204-0,1782)	-	5,065 (0,294-87,155)
	Nein	70 (92,11)	29 (100)			
	p*	0,1838		0,0019		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2793 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC010 ohne Asthma gezeigt, welcher systemische allergische Reaktionen während der Erhaltungsphase aufwies. 7,89 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten in der Erhaltungsphase systemische allergische Reaktionen, bei den anderen 92,11 % der Patienten konnten diese nicht beobachtet werden. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. In der Placebo-Gruppe zeigte kein Patient systemische allergische Reaktionen an.

Tabelle 4-2794: Systemische allergische Reaktionen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,806	0,339-23,206	0,3385
Asthma Nein vs. Ja	1,439	0,346-5,992	0,6169

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2794 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC010 mit und ohne Asthma bezüglich der systemischen allergischen Reaktionen während der Erhaltungsphase. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,6169).

Tabelle 4-2795: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	2 (100)	1 (12,5)	2 (100)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	4 (100)	0 (0)	3 (75)	0 (0)	7 (87,5)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	4 (100)	0 (0)	4 (100)	2 (100)	8 (100)	2 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2795 ist die Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC010 mit Asthma dargestellt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 4 systemische allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren alle behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 4 systemische allergische Reaktionen beobachtet, 75 % davon behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 2 systemische allergische Reaktionen in dieser Phase festgestellt, hiervon waren alle nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2796: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)	2 (14,3)	0 (0)
Behandlungs-bedingt	1 (100)	0 (0)	6 (85,7)	0 (0)	5 (83,3)	0 (0)	12 (85,7)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	7 (100)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	14 (100)	0 (0)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2796 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC010 ohne Asthma. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 7 systemische allergische Reaktionen im AR101-Arm, hiervon waren 85,7 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 6 systemische allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 83,3 % behandlungsbedingt.

Anaphylaktische Reaktion in der Studie ARC007

→Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)

Tabelle 4-2797: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	1 (100)	1 (100)	10 (58,8)	2 (40)	1 (100)	0 (0)	11 (61,1)	3 (50)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	6 (35,3)	3 (60)	0 (0)	0 (0)	6 (33,3)	3 (50)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	1 (5,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (100)	1 (100)	16 (94,1)	5 (100)	1 (100)	0 (0)	17 (94,4)	6 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	1 (5,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	1 (100)	17 (100)	5 (100)	1 (100)	0 (0)	18 (100)	6 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-2797 wird die Anzahl der als systemisch allergische Reaktion eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten aus der Studie ARC007 zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt. In der initialen Aufdosierung konnte sowohl im AR101-Arm als auch im Placebo-Arm eine systemische allergischen Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren beobachtet werden. Während der Dosissteigerungsphase wurden 17 systemische allergische Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon eine den Schweregrad von 3 aufwies. In der Placebo-Gruppe wurden in dieser Phase 5 systemisch allergische Reaktionen mit dem Schweregrad ≤ 2 festgestellt. Eine systemische allergische Reaktion mit dem Schweregrad 1 zeigte sich während der 300 mg täglich bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe.

Tabelle 4-2798: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	3 (100)	0 (0)	4 (19)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	7 (26,9)	1 (33,3)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	14 (66,7)	2 (66,7)	2 (100)	0 (0)	16 (61,5)	2 (66,7)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	3 (14,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (11,5)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	3 (100)	0 (0)	18 (85,7)	3 (100)	2 (100)	0 (0)	23 (88,5)	3 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	3 (14,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (11,5)	0 (0)
TOTAL	3 (100)	0 (0)	21 (100)	3 (100)	2 (100)	0 (0)	26 (100)	3 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-2798 zeigt die Anzahl der als systemisch allergische Reaktion eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC007. Während der initialen Aufdosierung konnte im AR101-Arm insgesamt 3 systemisch allergische Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren festgestellt werden, wobei diese den Schweregrad von 1 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe wurden keine derartigen Ereignisse beobachtet. In der Dosissteigerungsphase wurden 21 systemische allergische Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 3 den Schweregrad 3 zeigten. Im Placebo-Arm wurden 3 derartige Ereignisse in dieser Phase festgestellt. 2 systemische allergische Reaktionen zeigten sich bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren während der 300 mg täglich in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen.

Tabelle 4-2799: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion (Gesamtraten) bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion		226	114			
	Ja	16 (7,08)	6 (5,26)	0,0182 (-0,0372-0,0736)	1,3714 (0,5217-3,6053)	1,3451 (0,541-3,3446)
	Nein	210 (92,92)	108 (94,74)			
	p*	0,5204		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2799 ist der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion in der Studie ARC007 aufwies, dargestellt. 7,08 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine systemische allergische Reaktion in der Studie ARC007, 92,92 % der Patienten zeigten keine in dieser Phase. In der Placebo-Gruppe zeigten 5,26 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren mind. eine systemische allergische Reaktion auf. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2800: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion (Gesamtraten) bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion		111	54			
	Ja	20 (18,02)	3 (5,56)	0,1246 (0,012-0,2373)	3,7363 (1,0588-13,185)	3,2432 (1,0075-10,4404)
	Nein	91 (81,98)	51 (94,44)			
	p*	0,0301		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2800 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgezeigt, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion in der Studie ARC007 nachwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 18,02 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. eine

systemische allergische Reaktion, die weiteren 81,98 % zeigten diese nicht auf. In der Placebo-Gruppe waren bei 5,56 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. eine systemische allergische Reaktion zu erkennen.

Tabelle 4-2801: Systemische allergische Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,118	0,991-4,528	0,0528
Alter 12-17 vs. 4-11	2,346	1,262-4,36	0,007
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-2801 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen auf. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,0007).

Tabelle 4-2802: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der initialen Aufdosierung bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, initiale Aufdosierung		226	114			
	Ja	1 (0,44)	1 (0,88)	-0,0043 (-0,0216- 0,0129)	0,5022 (0,0311- 8,1035)	0,5044 (0,0318- 7,991)
	Nein	225 (99,56)	113 (99,12)			
	p*	1		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

In der Tabelle 4-2802 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren gezeigt, bei welchem mind. eine systemische allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe zeigte ein Patient und aus der Placebo-Gruppe ein Patient zwischen 4 - 11 Jahren mind. eine systemisch allergische Reaktion. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2803: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der initialen Aufdosierung bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, initiale Aufdosierung		111	54			
	Ja	3 (2,7)	0 (0)	0,027 (-0,0164-0,0705)	-	3,438 (0,181-65,403)
	Nein	108 (97,3)	54 (100)			
	p*	0,5515		0,0004		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2803 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren gezeigt, bei welchem mind. eine systemische allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 festgestellt wurde. Aus der AR101-Gruppe wiesen 2,7 % der Patienten und aus der Placebo-Gruppe kein Patient zwischen 12 - 17 Jahren mind. eine systemisch allergische Reaktion. Dabei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2804: Systemische allergische Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,99	0,22-17,995	0,5401
Alter 12-17 vs. 4-11	3,118	0,515-18,856	0,2156

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2804 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Aufdosierung in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,2156).

Tabelle 4-2805: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der Dosissteigerung bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Dosissteigerung		226	114			
	Ja	14 (6,19)	5 (4,39)	0,0181 (-0,0336-0,0698)	1,4396 (0,5053-4,1013)	1,4124 (0,5217-3,8239)
	Nein	212 (93,81)	109 (95,61)			
	p*	0,493		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2805 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 aufzeigte. 93,81 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten keine systemischen allergischen Reaktionen in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 95,61 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-2806: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der Dosissteigerung bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Dosissteigerung		111	54			
	Ja	18 (16,22)	3 (5,56)	0,1066 (-0,0018-0,215)	3,2903 (0,9249-11,7054)	2,9189 (0,8985-9,4822)
	Nein	93 (83,78)	51 (94,44)			
	p*	0,0539		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2806 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren auf, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 aufwies. 16,22 % der Patienten aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren

zeigten mind. eine systemische allergische Reaktion auf, in der Placebo-Gruppe waren es 5,56 % der Patient. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hier vor.

Tabelle 4-2807: Systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,103	0,942-4,692	0,0695
Alter 12-17 vs. 4-11	2,468	1,284-4,744	0,0068
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-2807 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen dargestellt. Es konnte hierbei ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,0068).

Tabelle 4-2808: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der 300 mg täglich bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, 300 mg täglich		226	114			
	Ja	1 (0,44)	0 (0)	0,0044 (-0,0078- 0,0166)	-	1,52 (0,062- 37,023)
	Nein	225 (99,56)	114 (100)			
	p*	1		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Die Tabelle 4-2808 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 aufwies. Ein Patient (0,44 %) zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigte mind. eine systemische allergische Reaktion in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe war dies bei keinem Patienten festzustellen. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2809: Anteil an Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der 300 mg täglich bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, 300 mg täglich		111	54			
	Ja	2 (1,8)	0 (0)	0,018 (-0,0176-0,0536)	-	2,455 (0,12-50,265)
	Nein	109 (98,2)	54 (100)			
	p*	1		0,0005		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2809 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 aufwies. Bei 1,8 % der Patienten aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren zeigte sich mind. eine systemische allergische Reaktion. In der Placebo-Gruppe waren keine vorhanden. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt war hierbei zu erkennen.

Tabelle 4-2810: Systemische allergische Reaktionen während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9584
Alter 12-17 vs. 4-11	4,128	0,37-46,027	0,2491

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2810 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der 300 mg täglich bezüglich der systemischen allergischen Reaktionen. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,2491).

Tabelle 4-2811: Anzahl der aufgetretenen behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	1 (100)	3 (17,6)	4 (80)	0 (0)	0 (0)	2 (11,1)	5 (83,3)
Behandlungs-bedingt	1 (100)	0 (0)	14 (82,4)	1 (20)	1 (100)	0 (0)	16 (88,9)	1 (16,7)
TOTAL	1 (100)	1 (100)	17 (100)	5 (100)	1 (100)	0 (0)	18 (100)	6 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-2811 ist die Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden eine systemische allergische Reaktion imAR101-Arm und eine im Placebo-Arm beobachtet. Während der Dosissteigerung zeigten sich 17 systemische allergische Reaktionen im AR101-Arm, 82,4 % waren behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren 5 solcher Reaktionen vorhanden, wobei 20 % behandlungsbedingt waren. Während der 300 mg täglich lag eine behandlungsbedingte systemische allergische Reaktion bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im AR101-Arm vor.

Tabelle 4-2812: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	2 (9,5)	3 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (7,7)	3 (100)
Behandlungs-bedingt	3 (100)	0 (0)	19 (90,5)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	24 (92,3)	0 (0)
TOTAL	3 (100)	0 (0)	21 (100)	3 (100)	2 (100)	0 (0)	26 (100)	3 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-2812 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 auf. Während der initialen Aufdosierung wurden 3 behandlungsbedingte systemisch allergische Reaktionen im AR101-Arm festgestellt. In der Placebo-Gruppe lag keine vor. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 21 systemische allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren 90,5 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm zeigten sich 3 nicht behandlungsbedingte in dieser Phase. Während der 300 mg täglich wurden 2 systemische allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren beide behandlungsbedingt.

Es lagen in beiden Behandlungsgruppen keine schwerwiegenden systemisch allergischen Reaktionen vor.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-2813: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	2 (100)	0 (0)	9 (50)	1 (50)	1 (33,3)	0 (0)	11 (50)	1 (50)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	7 (38,9)	1 (50)	2 (66,7)	0 (0)	9 (40,9)	1 (50)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (9,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	2 (100)	0 (0)	16 (88,9)	2 (100)	3 (100)	0 (0)	20 (90,9)	2 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (9,1)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)	18 (100)	2 (100)	3 (100)	0 (0)	22 (100)	2 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-2813 ist die Anzahl der systemischen allergischen Reaktionen bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007 dargestellt. In der initialen Aufdosierung zeigten sich im AR101-Arm 2 systemische allergische Reaktionen bei den weiblichen Patienten mit dem Schweregrad 1. Während der Dosissteigerungsphase wurden 18 systemische allergische Reaktionen bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe beobachtet, 2 mit einem Schweregrad von 3. In der Placebo-Gruppe zeigten sich 2 systemische allergische Reaktionen in dieser Phase. 3 systemische allergische Reaktionen wurden während der 300 mg täglich bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe festgestellt, alle mit dem Schweregrad von ≤ 2.

Tabelle 4-2814: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	2 (100)	1 (100)	5 (25)	2 (33,3)	0 (0)	0 (0)	7 (31,8)	3 (42,9)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	13 (65)	4 (66,7)	0 (0)	0 (0)	13 (59,1)	4 (57,1)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (9,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	2 (100)	1 (100)	18 (90)	6 (100)	0 (0)	0 (0)	20 (90,9)	7 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (9,1)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	1 (100)	20 (100)	6 (100)	0 (0)	0 (0)	22 (100)	7 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-2814 stellt die Anzahl der systemischen allergischen Reaktionen bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007 dar. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm 2 systemisch allergische Reaktionen bei den männlichen Patienten festgestellt werden mit dem Schweregrad von 1. In der Placebo-Gruppe war eine systemisch allergische Reaktion in dieser Phase zu erkennen. In der Dosissteigerungsphase wurden 20 systemische allergische Reaktionen bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe festgestellt, wovon 3 den Schweregrad 3 zeigten. In der Placebo-Gruppe waren es 6 systemisch allergische Reaktionen in dieser Phase mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2815: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion		119	66			
	Ja	17 (14,29)	2 (3,03)	0,1126 (0,0212-0,2039)	5,3333 (1,1923-23,8576)	4,7143 (1,1237-19,7775)
	Nein	102 (85,71)	64 (96,97)			
	p*	0,0157		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2815 wird der Anteil der weiblichen Patienten gezeigt, welcher systemische allergische Reaktionen in der Studie ARC007 aufwies. 14,29 % der weiblichen Patienten aus

der AR101-Gruppe zeigten mind. eine systemisch allergische Reaktion in der Studie ARC007. Die anderen 85,74 % zeigten keine. In der Placebo-Gruppe wiesen 3,03 % der weiblichen Patienten mind. eine systemisch allergische Reaktion auf.

Tabelle 4-2816: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion		218	102			
	Ja	19 (8,72)	7 (6,86)	0,0185 (-0,0457-0,0828)	1,2958 (0,5266-3,1883)	1,27 (0,5515-2,9244)
	Nein	199 (91,28)	95 (93,14)			
	p*	0,5719		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2816 zeigt den Anteil der männlichen Patienten dar, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion in der Studie ARC007 aufwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 8,72 % der männlichen Patienten mind. eine systemisch allergische Reaktion auf, dementsprechend konnten bei 91,28 % der männlichen Patienten keine beobachtet werden. In der Placebo-Gruppe war dieser Anteil bei 6,86 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt konnte hierbei nachgewiesen werden.

Tabelle 4-2817: Systemische allergische Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,14	1,004-4,559	0,0487
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,331	0,713-2,485	0,37

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2817 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen gezeigt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,37).

Tabelle 4-2818: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, initialen Aufdosierung		119	66			
	Ja	2 (1,68)	0 (0)	0,0168 (-0,0143-0,0479)	-	2,792 (0,136-57,311)
	Nein	117 (98,32)	66 (100)			
	p*	0,5385		0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2818 wird der Anteil der weiblichen Patienten gezeigt, bei welchen mind. eine systemische allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 festgestellt wurde. Aus der AR101-Gruppe zeigten 2 weibliche Patientinnen sowie aus der Placebo-Gruppe keine weibliche Patientin mind. eine systemisch allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2819: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, initialen Aufdosierung		218	102			
	Ja	2 (0,92)	1 (0,98)	-0,0006 (-0,0233-0,022)	0,9352 (0,0838-10,4337)	0,9358 (0,0858-10,2015)
	Nein	216 (99,08)	101 (99,02)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2819 stellt den Anteil der männlichen Patienten dar, bei welchen mind. eine systemische allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 nachgewiesen wurde. 2 männliche Patienten aus dem AR101-Arm sowie ein männlicher

Patient aus dem Placebo-Arm zeigten mind. eine systemisch allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2820: Systemische allergische Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,02	0,224-18,237	0,5312
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,182	0,195-7,153	0,8555
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-2820 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen während der Aufdosierung dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,8555).

Tabelle 4-2821: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Dosissteigerung		119	66			
	Ja	15 (12,61)	2 (3,03)	0,0957 (0,0089-0,1826)	4,6154 (1,0217-20,8489)	4,1597 (0,9812-17,6344)
	Nein	104 (87,39)	64 (96,97)			
	p*	0,0308		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2821 wird der Anteil der weiblichen Patienten dargestellt, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 aufwies. Während der Dosissteigerungsphase zeigten 87,39 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe keine systemischen allergischen Reaktionen in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe zeigten 3,03 % der weiblichen Patientinnen mind. eine systemische allergische Reaktion auf. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Tabelle 4-2822: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Dosissteigerung		218	102			
	Ja	17 (7,8)	6 (5,88)	0,0192 (-0,0416-0,0799)	1,3532 (0,5171-3,5411)	1,3257 (0,5387-3,2623)
	Nein	201 (92,2)	96 (94,12)			
	p*	0,5364		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2822 zeigt den Anteil der männlichen Patienten auf, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 aufzeigte. 7,8 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. eine systemische allergische Reaktion in der Dosissteigerungsphase, die anderen 92,2 % zeigten diese nicht auf. Im Placebo-Arm war dieser Wert bei 94,12 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2823: Systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,126	0,956-4,727	0,0643
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,343	0,696-2,592	0,3798

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2823 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen gezeigt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen hierbei nachgewiesen werden (p = 0,3798).

Tabelle 4-2824: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der 300 mg täglich der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, 300 mg täglich		119	66			
	Ja	3 (2,52)	0 (0)	0,0252 (-0,0128-0,0632)	-	3,908 (0,205-74,52)
	Nein	116 (97,48)	66 (100)			
	p*	0,5537		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2824 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten, welcher mind. eine systemische allergische Reaktion während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 aufzeigte. 2,52 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine systemische allergische Reaktion in den 300 mg täglich, 97,48 % taten dies nicht. In der Placebo-Gruppe zeigte keine weibliche Patientin mind. eine systemische allergische Reaktion in dieser Phase. Dieser Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant. Bei den männlichen Patienten traten in beiden Behandlungsarmen keine systemisch allergischen Reaktionen in dieser Phase auf.

Tabelle 4-2825: Systemische allergische Reaktionen während der 300 mg täglich aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9462
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	>999,999	<0,001->999,999	0,9398

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2825 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der 300 mg täglich bezüglich der systemischen allergischen Reaktionen dar. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen beobachtet werden (p = 0,9398).

Tabelle 4-2826: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	5 (27,8)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	4 (18,2)	2 (100)
Behandlungs-bedingt	2 (100)	0 (0)	13 (72,2)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	18 (81,8)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)	18 (100)	2 (100)	3 (100)	0 (0)	22 (100)	2 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-2826 ist die Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007 aufgeführt. In der Dosissteigerungsphase wurden 18 systemische allergische Reaktionen bei den weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe beobachtet, wobei 72,2 % behandlungsbedingt waren. In der Placebo-Gruppe wurden 2 nicht behandlungsbedingte Reaktionen beobachtet. Während der 300 mg täglich zeigten sich 3 systemische allergische Reaktionen im AR101-Arm, hiervon waren alle behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2827: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	1 (100)	0 (0)	5 (83,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (85,7)
Behandlungs-bedingt	2 (100)	0 (0)	20 (100)	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	22 (100)	1 (14,3)
TOTAL	2 (100)	1 (100)	20 (100)	6 (100)	0 (0)	0 (0)	22 (100)	7 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-2676 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC007. Während der initialen Aufdosierung wurden 2 behandlungsbedingte systemisch allergische Reaktion im AR101-Arm bei den männlichen Patienten festgestellt. In der Placebo-Gruppe zeigte sich ein nicht behandlungsbedingtes. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 20 systemische allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren alle behandlungsbedingt. 6 systemisch allergische Reaktion traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, eines davon war behandlungsbedingt.

Es lagen in beiden Behandlungsarmen keine schwerwiegenden systemisch allergischen Reaktionen vor.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-2828: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den Patienten mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	3 (100)	0 (0)	5 (21,7)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	9 (31)	0 (0)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	16 (69,6)	4 (100)	2 (66,7)	0 (0)	18 (62,1)	4 (100)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (8,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6,9)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	3 (100)	0 (0)	21 (91,3)	4 (100)	3 (100)	0 (0)	27 (93,1)	4 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (8,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6,9)	0 (0)
TOTAL	3 (100)	0 (0)	23 (100)	4 (100)	3 (100)	0 (0)	29 (100)	4 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-2828 wird die Anzahl der systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC007 gezeigt. In der initialen Aufdosierung zeigten sich in der AR101-Gruppe 3 systemische allergische Reaktionen bei den Patienten mit Asthma, diese mit dem Schweregrad 1. In der Placebo-Gruppe wurde keines in dieser Phase beobachtet. Während der Dosissteigerungsphase wurden 23 systemische allergische Reaktionen bei den Patienten mit Asthma im AR101-Arm beobachtet, wobei 2 den Schweregrad 3 zeigten. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 4 systemische allergische Reaktionen mit dem Schweregrad 2. 3 systemische allergische Reaktionen zeigten sich während der 300 mg täglich bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe, wobei alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen.

Tabelle 4-2829: Anzahl der als systemisch allergischen Reaktionen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	1 (100)	1 (100)	9 (60)	3 (75)	0 (0)	0 (0)	9 (60)	4 (80)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	4 (26,7)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	4 (26,7)	1 (20)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (13,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (13,3)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (100)	1 (100)	13 (86,7)	4 (100)	0 (0)	0 (0)	13 (86,7)	5 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (13,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (13,3)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	1 (100)	15 (100)	4 (100)	0 (0)	0 (0)	15 (100)	5 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-2829 stellt die Anzahl der systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC007 dar. Während der initialen Aufdosierung wurde jeweils eine systemisch allergische Reaktion im AR101-Arm und im Placebo-Arm nachgewiesen. In der Dosissteigerungsphase wurden 15 systemische allergische Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 2 den Schweregrad von 3 zeigten. In der Placebo-Gruppe wurde 4 Reaktionen in dieser Phase beobachtet mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2830: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion		176	77			
	Ja	22 (12,5)	4 (5,19)	0,0731 (-0,0083-0,1544)	2,6071 (0,8668-7,8413)	2,4063 (0,8581-6,7478)
	Nein	154 (87,5)	73 (94,81)			
	p*	0,0783		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2830 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC007 mit Asthma gezeigt, welcher systemische allergische Reaktionen aufwies. 12,5 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten systemische allergische Reaktionen in der Studie

ARC007 auf, die anderen 87,5 % der Patienten zeigten keine derartigen Reaktionen. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten mit systemisch allergischen Reaktionen bei 5,19 %. Es lag hier kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2831: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der gesamten Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion		161	91			
	Ja	14 (8,7)	5 (5,49)	0,032 (-0,0359-0,0999)	1,6381 (0,5702-4,7056)	1,5826 (0,5891-4,2517)
	Nein	147 (91,3)	86 (94,51)			
	p*	0,3553		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2831 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC007 ohne Asthma, welcher systemische allergische Reaktionen aufwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 8,7 % der Patienten ohne Asthma systemischen allergischen Reaktionen. In der Placebo-Gruppe waren es 5,49 % der Patienten. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt konnte hierbei nachgewiesen werden.

Tabelle 4-2832: Systemische allergische Reaktionen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,075	0,974-4,421	0,0587
Asthma Nein vs. Ja	0,737	0,396-1,372	0,3357

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2832 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC007 mit und ohne Asthma hinsichtlich der systemischen allergischen Reaktionen dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,3357).

Tabelle 4-2833: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, initialen Aufdosierung		176	77			
	Ja	3 (1,7)	0 (0)	0,017 (-0,0119-0,046)	-	3,085 (0,161-59,011)
	Nein	173 (98,3)	77 (100)			
	p*	0,5554		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2833 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC007 mit Asthma, welcher systemische allergische Reaktionen während der initialen Aufdosierungsphase darstellte. 1,7 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm sowie kein Patient aus dem Placebo-Arm zeigten mind. eine systemische allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt hierbei vor.

Tabelle 4-2834: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, initialen Aufdosierung		161	91			
	Ja	1 (0,62)	1 (1,1)	-0,0048 (-0,0276-0,018)	0,5625 (0,0348-9,1016)	0,5652 (0,0358-8,9291)
	Nein	160 (99,38)	90 (98,9)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2834 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC007 mit Asthma, welcher systemische allergische Reaktionen während der initialen Aufdosierungsphase darstellte. Ein Patient mit Asthma aus dem AR101-Arm sowie ein Patient aus dem Placebo-

Arm zeigten mind. eine systemische allergische Reaktion während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt wurde nachgewiesen.

Tabelle 4-2835: Systemische allergische Reaktionen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,959	0,217-17,723	0,5494
Asthma Nein vs. Ja	0,689	0,114-4,171	0,6852
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-2835 stellt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC007 mit und ohne Asthma in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen während der initialen Aufdosierung dar. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,6852).

Tabelle 4-2836: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Dosissteigerung		176	77			
	Ja	19 (10,8)	4 (5,19)	0,056 (-0,021- 0,133)	2,2086 (0,7254- 6,7244)	2,0781 (0,7313- 5,9056)
	Nein	157 (89,2)	73 (94,81)			
	p*	0,1539		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

In der Tabelle 4-2836 wird der Anteil der Patienten aus der Studie ARC007 mit Asthma dargestellt, welcher systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerungsphase zeigte. Während der Dosissteigerungsphase zeigte sich bei 10,8 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm mind. eine systemische allergische Reaktion in der Studie ARC007. Im Placebo-Arm war dieser Wert bei 5,19 %. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2837: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion in der Dosissteigerung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, Dosissteigerung		161	91			
	Ja	13 (8,07)	4 (4,4)	0,0368 (-0,0277-0,1013)	1,9105 (0,604-6,0428)	1,837 (0,6171-5,4678)
	Nein	148 (91,93)	87 (95,6)			
	p*	0,2634		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2837 zeigt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC007 ohne Asthma auf, welcher systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerungsphase aufwies. 8,07 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe wiesen mind. eine systemische allergische Reaktion während der Dosissteigerung auf, 91,93 % zeigten diese nicht. In der Placebo-Gruppe konnte bei 4,4 % der Patienten mind. eine systemische allergische Reaktion beobachtet werden. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt wurde hierbei nachgewiesen.

Tabelle 4-2838: Systemische allergische Reaktionen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,062	0,927-4,586	0,076
Asthma Nein vs. Ja	0,749	0,389-1,442	0,3866

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2838 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC007 mit und ohne Asthma während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die systemischen allergischen Reaktionen dargestellt. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,3866).

Tabelle 4-2839: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer systemisch allergischen Reaktion während der 300 mg täglich der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Probanden mit min. einer systemisch allergischen Reaktion, 300 mg täglich		176	77			
	Ja	3 (1,7)	0 (0)	0,017 (-0,0119-0,046)	-	3,085 (0,161-59,011)
	Nein	173 (98,3)	77 (100)			
	p*	0,5554		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2839 stellt den Anteil der Patienten aus der Studie ARC007 mit Asthma dar, welcher systemische allergische Reaktionen während der 300 mg täglich aufzeigte. 1,7 % der Patienten mit Asthma aus dem AR101-Arm wiesen systemische allergische Reaktionen in dieser Phase auf. In der Placebo-Gruppe zeigte dies kein Patient mit Asthma in dieser Phase. Dieser Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant. Bei den Patienten ohne Asthma konnte in dieser Phase in beiden Behandlungsarmen keine systemisch allergische Reaktion festgestellt werden.

Tabelle 4-2840: Systemische allergische Reaktionen während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9552
Asthma Nein vs. Ja	<0,001	<0,001->999,999	0,949

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2840 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus der Studie ARC007 mit und ohne Asthma bezüglich der systemischen allergischen Reaktionen während der 300 mg täglich. Es konnte hierbei ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,949).

Tabelle 4-2841: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	2 (8,7)	4 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (6,9)	4 (100)
Behandlungs-bedingt	3 (100)	0 (0)	21 (91,3)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	27 (93,1)	0 (0)
TOTAL	3 (100)	0 (0)	23 (100)	4 (100)	3 (100)	0 (0)	29 (100)	4 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-2841 ist die Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC007 mit Asthma dargestellt. In der initialen Aufdosierung wurden 3 systemische allergische Reaktionen im AR101-Arm beobachtet, welche sich als behandlungsbedingt herausstellten. Während der Dosissteigerung zeigten sich 23 systemische allergische Reaktionen in der AR101-Gruppe, hiervon waren 91,3 % behandlungsbedingt. 4 systemische allergische Reaktionen traten in der Placebo-Gruppe in dieser Phase auf, diese waren nicht behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 3 systemische allergische Reaktionen beobachtet, alle behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2842: Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	1 (100)	3 (20)	3 (75)	0 (0)	0 (0)	2 (13,3)	4 (80)
Behandlungs-bedingt	1 (100)	0 (0)	12 (80)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	13 (86,7)	1 (20)
TOTAL	1 (100)	1 (100)	15 (100)	4 (100)	0 (0)	0 (0)	15 (100)	5 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-2842 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten systemischen allergischen Reaktionen bei den Patienten aus der Studie ARC007 ohne Asthma. Jeweils eine systemische allergische Reaktion konnte im AR101-Arm und im Placebo-Arm in der initialen Aufdosierung beobachtet werden. Im AR101-Arm war diese behandlungsbedingt, im Placebo-Arm nicht. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 15 systemische allergische Reaktionen im AR101-Arm, hiervon waren 80 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm traten in dieser Phase 4 auf, eine war behandlungsbedingt.

In beiden Behandlungsgruppen wurden keine schwerwiegenden systemisch allergischen Reaktionen festgestellt.

Gastrointestinale Symptome in der Studie ARC003

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-2843: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	168 (92,8)	17 (100)	3245 (95,5)	289 (92,9)	1119 (98)	86 (90,5)	4532 (96)	392 (92,7)
Grad 2	13 (7,2)	0 (0)	150 (4,4)	289 (92,9)	23 (2)	9 (9,5)	186 (3,9)	31 (7,3)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	4 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0,1)	0 (0
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	181 (100)	17 (100)	3395 (99,9)	311 (100)	1142 (100)	95 (100)	4718 (99,9)	423 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	4 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0,1)	0 (0)
TOTAL	181 (100)	17 (100)	3399 (100)	311 (100)	1142 (100)	95 (100)	4722 (100)	423 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2843 ist die Anzahl der gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus der Studie ARC003 zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt. In der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm 181 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren festgestellt werden, wobei keines den Schweregrad von 2 überstieg. In der Placebo-Gruppe wurden 17 gastrointestinale Symptome festgestellt, welche jeweils beim Schweregrad 1 aufwiesen. Während der Dosissteigerungsphase wurden 3399 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 4 den Schweregrad 3 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe wurden in dieser Phase 311 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren mit dem Schweregrad ≤ 2 festgestellt. 1142 gastrointestinale Symptome zeigten die Patienten zwischen 4 - 11 Jahren mit dem Schweregrad ≤ 2 während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe auf. In der Placebo-Gruppe wurden 95 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren mit dem Schweregrad ≤ 2 nachgewiesen.

Tabelle 4-2844: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	97 (91,5)	6 (50)	2318 (92,3)	45 (91,8)	659 (97,1)	10 (62,5)	3074 (93,3)	61 (79,2)
Grad 2	9 (8,5)	6 (50)	191 (7,6)	45 (91,8)	20 (2,9)	6 (37,5)	220 (6,7)	15 (19,5)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	1 (1,3)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	106 (100)	12 (100)	2509 (99,9)	48 (98)	679 (100)	16 (100)	3294 (99,9)	76 (98,7)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	1 (1,3)
TOTAL	106 (100)	12 (100)	2511 (100)	49 (100)	679 (100)	16 (100)	3296 (100)	77 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2844 zeigt die Anzahl der gastrointestinalen Symptome bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC00. Während der initialen Aufdosierung konnte im AR101-Arm insgesamt 106 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren nachgewiesen werden, wobei diese den Schweregrad ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe waren es 12 gastrointestinale Symptome. In der Dosissteigerungsphase wurden bei 2511 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 2 einen Schweregrad von 3 zeigten. Im Placebo-Arm wurden 49 gastrointestinale Symptome festgestellt. Hiervon war eines dem Schweregrad 3 zuzuordnen. 679 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren wurden während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe festgestellt, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. In der Placebo-Gruppe wurden 16 gastrointestinale Symptome in dieser Phase festgestellt, welche jeweils bei einem Schweregrad ≤ 2 hatten.

Tabelle 4-2845: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		238	89			
	Ja	207 (86,97)	66 (74,16)	0,1282 (0,0378-0,2186)	2,327 (1,2689-4,2672)	1,1728 (1,0277-1,3385)
	Nein	31 (13,03)	23 (25,84)			
	p*	0,0055		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2845 ist der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC003 aufwies, dargestellt. 86,97 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC003, In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 74,16 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren.

Tabelle 4-2846: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		134	35			
	Ja	112 (83,58)	20 (57,14)	0,2644 (0,1105-0,4182)	3,8182 (1,6975-8,5881)	1,4627 (1,0873-1,9676)
	Nein	22 (16,42)	15 (42,86)			
	p*	0,0008		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2846 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgezeigt, welcher mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC003 aufzeigt. Aus der AR101-Gruppe zeigten 83,58 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe waren es 57,14 %.

Tabelle 4-2847: Gastrointestinale Symptome (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,777	1,709-4,511	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,644	0,399-1,04	0,0722

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2847 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,0722).

Tabelle 4-2848: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, initiale Aufdosierung		238	89			
	Ja	85 (35,71)	10 (11,24)	0,2448 (0,1342-0,3553)	4,3889 (2,1593-8,9205)	3,1786 (1,73-5,84)
	Nein	153 (64,29)	79 (88,76)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2848 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren gezeigt, bei welchem mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe zeigten 35,71 % der Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe war der Anteil bei 11,24 %.

Tabelle 4-2849: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, initiale Aufdosierung		134	35			
	Ja	45 (33,58)	7 (20)	0,1358 (-0,0359-0,3075)	2,0225 (0,8202-4,9869)	1,6791 (0,8304-3,3951)
	Nein	89 (66,42)	28 (80)			
	p*	0,1211		0,001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2849 stellt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 aufwies. 33,58 % der Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in dieser Phase. In der Placebo-Gruppe war der Wert bei 20 %. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2850: Gastrointestinale Symptome während der Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,377	1,938-5,883	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	1,017	0,673-1,537	0,9372

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2850 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Aufdosierung in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,9492).

Tabelle 4-2851: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Dosissteigerung		238	89			
	Ja	195 (81,93)	60 (67,42)	0,1452 (0,0443-0,2461)	2,1919 (1,2611-3,8095)	1,2153 (1,0395-1,4209)
	Nein	43 (18,07)	29 (32,58)			
	p*	0,0048		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2851 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. 81,93 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 67,42 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren.

Tabelle 4-2852: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Dosissteigerung		134	35			
	Ja	106 (79,1)	13 (37,14)	0,4196 (0,2498-0,5894)	6,4066 (2,8723-14,2897)	2,1297 (1,3721-3,3058)
	Nein	28 (20,9)	22 (62,86)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2852 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Im AR101-Arm zeigten 79,1 % der

Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome auf, in der Placebo-Gruppe waren es 37,14 %.

Tabelle 4-2853: Gastrointestinale Symptome während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,126	1,997-4,893	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,603	0,39-0,933	0,0232
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-2853 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome dargestellt. Es konnte hierbei ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,0232).

Tabelle 4-2854: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Erhaltungsphase		238	89			
	Ja	110 (46,22)	34 (38,2)	0,0802 (-0,0407- 0,2011)	1,3902 (0,8451- 2,2869)	1,2098 (0,8984- 1,6293)
	Nein	128 (53,78)	55 (61,8)			
	p*	0,1937		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-2854 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Bei 46,22 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 38,2 %. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2855: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Erhaltungsphase		134	35			
	Ja	50 (37,31)	9 (25,71)	0,116 (-0,0614-0,2933)	1,7196 (0,7461-3,9631)	1,4511 (0,7929-2,6556)
	Nein	84 (62,69)	26 (74,29)			
	p*	0,1999		0,0022		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2855 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Bei 37,31 % der Patienten aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 25,71 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt war hierbei zu erkennen.

Tabelle 4-2856: Gastrointestinale Symptome während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,472	0,961-2,253	0,0755
Alter 12-17 vs. 4-11	0,664	0,451-0,977	0,0376

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2856 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Erhaltungsphase bezüglich der gastrointestinalen Symptome. Es konnte hierbei ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,0376).

Tabelle 4-2857: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	8 (4,4)	3 (17,6)	525 (15,4)	142 (45,7)	181 (15,8)	61 (64,2)	714 (15,1)	206 (48,7)
Behandlungs-bedingt	173 (95,6)	14 (82,4)	2874 (84,6)	142 (45,7)	961 (84,2)	34 (35,8)	4008 (84,9)	217 (51,3)
TOTAL	181 (100)	17 (100)	3399 (100)	311 (100)	1142 (100)	95 (100)	4722 (100)	423 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2857 ist die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden 181 gastrointestinale Symptome beobachtet, 95,6 % davon behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe waren 17 solcher Symptome vorhanden, wovon 82,4 % behandlungsbedingt waren. Während der Dosissteigerung zeigten sich 3399 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm, hiervon waren 84,6 % behandlungsbedingt. 311 gastrointestinale Symptome traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 45,7 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 1142 gastrointestinale Symptome beobachtet, 84,2 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 95 dieser Symptome beobachtet, 35,8 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2858: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	3 (2,8)	1 (8,3)	151 (6)	28 (57,1)	110 (16,2)	11 (68,8)	264 (8)	40 (51,9)
Behandlungs-bedingt	103 (97,2)	11 (91,7)	2360 (94)	28 (57,1)	569 (83,8)	5 (31,3)	3032 (92)	37 (48,1)
TOTAL	106 (100)	12 (100)	2511 (100)	49 (100)	679 (100)	16 (100)	3296 (100)	77 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2858 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 auf. Während der initialen Aufdosierung wurden 106 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm festgestellt, 97,2 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe lagen 12 vor, davon 91,7 % behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 2511 gastrointestinale Symptome in der AR101-Gruppe, hiervon waren 94 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm zeigten sich

49 gastrointestinale Symptome in dieser Phase, 57,1 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 679 gastrointestinale Symptome in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 93,8 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 16 gastrointestinale Symptome beobachtet, davon 31,3 % behandlungsbedingt.

Es konnten in beiden Behandlungsarmen keine schwerwiegenden gastrointestinalen Symptome festgestellt werden.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-2859: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	121 (91)	14 (100)	2347 (94,1)	148 (93,7)	501 (96,2)	39 (83)	2969 (94,3)	201 (91,8)
Grad 2	12 (9)	0 (0)	142 (5,7)	148 (93,7)	20 (3,8)	8 (17)	174 (5,5)	17 (7,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	5 (0,2)	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	5 (0,2)	1 (0,5)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	133 (100)	14 (100)	2489 (99,8)	157 (99,4)	521 (100)	47 (100)	3143 (99,8)	218 (99,5)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	5 (0,2)	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	5 (0,2)	1 (0,5)
TOTAL	133 (100)	14 (100)	2494 (100)	158 (100)	521 (100)	47 (100)	3148 (100)	219 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2859 ist die Anzahl der gastrointestinalen Symptome bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC003 dargestellt. In der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm 133 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren festgestellt werden, wobei alle den Schweregrad ≤ 2 zeigten. In der Placebo-Gruppe waren 14 gastrointestinale Symptome, welche jeweils den Schweregrad 1 zeigten, nachgewiesen. Während der Dosissteigerungsphase wurden 2494 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 5 den Schweregrad 3 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe wurden in dieser Phase 158 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren mit dem Schweregrad ≤ 2 festgestellt. 521 gastrointestinale Symptome zeigten die Patienten zwischen 4 - 11 Jahren während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe mit dem Schweregrad ≤ 2 auf. In der Placebo-Gruppe waren es 47 mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2860: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	97 (91,5)	6 (50)	2318 (92,3)	45 (91,8)	659 (97,1)	10 (62,5)	3074 (93,3)	61 (79,2)
Grad 2	9 (8,5)	6 (50)	191 (7,6)	45 (91,8)	20 (2,9)	6 (37,5)	220 (6,7)	15 (19,5)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	1 (1,3)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	106 (100)	12 (100)	2509 (99,9)	48 (98)	679 (100)	16 (100)	3294 (99,9)	76 (98,7)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	1 (1,3)
TOTAL	106 (100)	12 (100)	2511 (100)	49 (100)	679 (100)	16 (100)	3296 (100)	77 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2860 zeigt die Anzahl der gastrointestinalen Symptome bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC00. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm insgesamt 106 gastrointestinale Symptome bei den männlichen Patienten nachgewiesen werden, wobei diese den Schweregrad ≤ 2 aufzeigten. In der Placebo-Gruppe wurden 12 gastrointestinale Symptome festgestellt. In der Dosissteigerungsphase wurden 2511 gastrointestinale Symptome bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 2 einen Schweregrad von 3 zeigten. Im Placebo-Arm wurden 49 gastrointestinale Symptome bei den männlichen Patienten festgestellt. Hiervon war eines dem Schweregrad 3 zuzuordnen. 679 gastrointestinale Symptome bei den männlichen Patienten wurden während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe festgestellt, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. In der Placebo-Gruppe zeigten sich 16 gastrointestinale Symptome, welche jeweils bei einem Schweregrad ≤ 2 lagen.

Tabelle 4-2861: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		164	48			
	Ja	144 (87,8)	37 (77,08)	0,1072 (-0,0064-0,2209)	2,1405 (0,9431-4,8583)	1,1391 (0,9664-1,3427)
	Nein	20 (12,2)	11 (22,92)			
	p*	0,0645		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2861 ist der Anteil der weiblichen Patienten dargestellt, welcher mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC003 aufwies. 87,8 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 77,08 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2862: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		208	76			
	Ja	175 (84,13)	49 (64,47)	0,1966 (0,0894-0,3038)	2,9221 (1,605-5,3201)	1,3049 (1,0932-1,5576)
	Nein	33 (15,87)	27 (35,53)			
	p*	0,0003		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2862 zeigt den Anteil der männlichen Patienten aufgezeigt, welcher mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC003 aufzeigt. Aus der AR101-Gruppe zeigten 84,13 % der männlichen Patienten mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe waren es 64,47 %.

Tabelle 4-2863: Gastrointestinale Symptome (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,619	1,618-4,24	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	1,516	0,935-2,457	0,0917
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-2863 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0917).

Tabelle 4-2864: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, initiale Aufdosierung		164	48			
	Ja	58 (35,37)	9 (18,75)	0,1662 (0,0166-0,3157)	2,3711 (1,0736-5,2366)	1,8862 (1,0104-3,521)
	Nein	106 (64,63)	39 (81,25)			
	p*	0,0294		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2864 wird der Anteil der weiblichen Patienten gezeigt, bei welchem mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe zeigten 35,37 % der Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe war der Anteil bei 18,75 %.

Tabelle 4-2865: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, initiale Aufdosierung		208	76			
	Ja	72 (34,62)	8 (10,53)	0,2409 (0,1227-0,3591)	4,5 (2,0499-9,8787)	3,2885 (1,6634-6,5011)
	Nein	136 (65,38)	68 (89,47)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2865 stellt den Anteil der männlichen Patienten dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 aufwies. 34,62 % der Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in dieser Phase. In der Placebo-Gruppe war der Wert bei 10,53 %.

Tabelle 4-2866: Gastrointestinale Symptome während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,36	1,93-5,852	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	1,136	0,764-1,688	0,5288
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-2866 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Aufdosierung in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,5288).

Tabelle 4-2867: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Dosissteigerung		164	48			
	Ja	138 (84,15)	32 (66,67)	0,1748 (0,0466- 0,303)	2,6538 (1,2764- 5,5176)	1,2622 (1,0223- 1,5584)
	Nein	26 (15,85)	16 (33,33)			
	p*	0,0075		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-2867 wird der Anteil der weiblichen Patienten dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. 84,15 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren bei 66,67 %.

Tabelle 4-2868: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Dosissteigerung		208	76			
	Ja	163 (78,37)	41 (53,95)	0,2442 (0,126-0,3624)	3,0921 (1,7682-5,4074)	1,4526 (1,1662-1,8095)
	Nein	45 (21,63)	35 (46,05)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2868 zeigt den Anteil der männlichen Patienten auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Im AR101-Arm zeigten 77,37 % der männlichen Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome auf, in der Placebo-Gruppe waren es 53,95 %.

Tabelle 4-2869: Gastrointestinale Symptome während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,923	1,876-4,554	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	1,543	0,998-2,385	0,0508

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2869 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0508).

Tabelle 4-2870: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Erhaltungsphase		164	48			
	Ja	75 (45,73)	18 (37,5)	0,0823 (-0,0773-0,2419)	1,4045 (0,7258-2,7179)	1,2195 (0,8163-1,822)
	Nein	89 (54,27)	30 (62,5)			
	p*	0,3121		0,0021		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2870 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Bei 45,73 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 37,5 %. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2871: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Erhaltungsphase		208	76			
	Ja	85 (40,87)	25 (32,89)	0,0797 (-0,0483-0,2077)	1,4098 (0,8112-2,4499)	1,2423 (0,8664-1,7812)
	Nein	123 (59,13)	51 (67,11)			
	p*	0,2222		0,0003		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2871 wird der Anteil der männlichen Patienten dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Bei 40,87 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der

Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 32,89 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt war hierbei zu erkennen.

Tabelle 4-2872: Gastrointestinale Symptome während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,408	0,921-2,15	0,1138
Alter 12-17 vs. 4-11	1,22	0,849-1,754	0,2814
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-2872 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Erhaltungsphase bezüglich der gastrointestinalen Symptome. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,2814).

Tabelle 4-2873: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	3 (21,4)	236 (9,5)	80 (50,6)	95 (18,2)	30 (63,8)	331 (10,5)	113 (51,6)
Behandlungs-bedingt	133 (100)	11 (78,6)	2258 (90,5)	80 (50,6)	426 (81,8)	17 (36,2)	2817 (89,5)	106 (48,4)
TOTAL	133 (100)	14 (100)	2494 (100)	158 (100)	521 (100)	47 (100)	3148 (100)	219 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2873 ist die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden 133 gastrointestinale Symptome beobachtet, alle behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe waren 14 solcher Symptome vorhanden, wovon 78,6 % behandlungsbedingt waren. Während der Dosissteigerung zeigten sich 2494 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm, hiervon waren 90,5 % behandlungsbedingt. 158 gastrointestinale Symptome traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 50,6 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 521 gastrointestinale Symptome beobachtet, 81,8 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 47 dieser Symptome beobachtet, 36,2 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2874: Anzahl der behandlungsbedingten anaphylaktischen Reaktionen bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	11 (7,1)	1 (6,7)	440 (12,9)	90 (44,6)	196 (15,1)	42 (65,6)	647 (13,3)	133 (47,3)
Behandlungs-bedingt	143 (92,9)	14 (93,3)	2976 (87,1)	90 (44,6)	1104 (84,9)	22 (34,4)	4223 (86,7)	148 (52,7)
TOTAL	154 (100)	15 (100)	3416 (100)	202 (100)	1300 (100)	64 (100)	4870 (100)	281 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2874 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003 auf. Während der initialen Aufdosierung wurden 154 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm festgestellt, 92,9 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe lagen 15 vor, davon 93,3 % behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 3416 gastrointestinale Symptome in der AR101-Gruppe, hiervon waren 87,1 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm zeigten sich 202 gastrointestinale Symptome in dieser Phase, 44,6 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 1300 gastrointestinale Symptome in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 84,9 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 64 gastrointestinale Symptome beobachtet, davon 34,4 % behandlungsbedingt.

Es wurden keine schwerwiegenden gastrointestinalen Symptome in beiden Behandlungsgruppen festgestellt.

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-2875: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten aus Nordamerika aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Nordamerika	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	224 (94,1)	20 (76,9)	4593 (94,8)	239 (93,7)	1375 (98,1)	60 (83,3)	6192 (95,5)	319 (90,4)
Grad 2	14 (5,9)	6 (23,1)	249 (5,1)	239 (93,7)	26 (1,9)	12 (16,7)	289 (4,5)	33 (9,3)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	5 (0,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	5 (0,1)	1 (0,3)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	238 (100)	26 (100)	4842 (99,9)	254 (99,6)	1401 (100)	72 (100)	6481 (99,9)	352 (99,7)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	5 (0,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	5 (0,1)	1 (0,3)
TOTAL	238 (100)	26 (100)	4847 (100)	255 (100)	1401 (100)	72 (100)	6486 (100)	353 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2875 ist die Anzahl der gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus der Studie ARC003 aus Nordamerika dargestellt. In der initialen Aufdosierung kamen in der AR101-Gruppe 238 gastrointestinale Symptome bei den Patienten aus Nordamerika vor, wobei alle den Schweregrad von ≤ 2 zeigten. In der Placebo-Gruppe wurden 26 gastrointestinale Symptome festgestellt, welche ebenfalls den Schweregrad ≤ 2 aufwiesen. Während der Dosissteigerungsphase wurde 44847 gastrointestinale Symptome bei den Patienten aus Nordamerika in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 5 den Schweregrad 3 zeigten. In der Placebo-Gruppe wurden in dieser Phase 255 gastrointestinale Symptome bei den Patienten aus Nordamerika, eines mit dem Schweregrad von 3 festgestellt. 1401 gastrointestinale Symptome zeigten die Patienten aus Nordamerika mit dem Schweregrad ≤ 2 während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe auf. In der Placebo-Gruppe wurden 72 gastrointestinale Symptome bei den Patienten aus Nordamerika mit dem Schweregrad ≤ 2 nachgewiesen.

Tabelle 4-2876: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten aus Europa aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Europa	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	41 (83,7)	3 (100)	970 (91,3)	95 (90,5)	403 (96)	36 (92,3)	1414 (92,3)	134 (91,2)
Grad 2	8 (16,3)	0 (0)	92 (8,7)	95 (90,5)	17 (4)	3 (7,7)	117 (7,6)	13 (8,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	49 (100)	3 (100)	1062 (99,9)	105 (100)	420 (100)	39 (100)	1531 (99,9)	147 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)
TOTAL	49 (100)	3 (100)	1063 (100)	105 (100)	420 (100)	39 (100)	1532 (100)	147 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2876 zeigt die Anzahl der gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus Europa aus der Studie ARC003. Während der initialen Aufdosierung konnte im AR101-Arm insgesamt 49 gastrointestinale Symptome bei den Patienten aus Europa nachgewiesen werden, wobei diese den Schweregrad ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe waren es 3 gastrointestinale Symptome. In der Dosissteigerungsphase wurden bei 1063 gastrointestinale Symptome bei den Patienten aus Europa in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon eines einen Schweregrad von 3 zeigte. Im Placebo-Arm wurden 105 gastrointestinale Symptome festgestellt. Hiervon waren alle dem Schweregrad ≤ 2 zuzuordnen. 420 gastrointestinale Symptome bei den Patienten aus Europa wurden während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe festgestellt, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. In der Placebo-Gruppe wurden 39 gastrointestinale Symptome in dieser Phase festgestellt, welche jeweils bei einem Schweregrad ≤ 2 hatten.

Tabelle 4-2877: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		302	100			
	Ja	258 (85,43)	72 (72)	0,1343 (0,0476-0,221)	2,2803 (1,3274-3,9172)	1,1865 (1,0411-1,3523)
	Nein	44 (14,57)	28 (28)			
	p*	0,0024		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2877 ist der Anteil der Patienten aus Nordamerika, welcher mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC003 aufwies, aufgezeigt. 85,43 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 72 %. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2878: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		70	24			
	Ja	61 (87,14)	14 (58,33)	0,2881 (0,1019-0,4743)	4,8413 (1,6579-14,1368)	1,4939 (1,0528-2,1197)
	Nein	9 (12,86)	10 (41,67)			
	p*	0,0061		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2878 zeigt den Anteil der Patienten aus Europa auf, welcher mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC003 aufwies. Aus der AR101-Gruppe waren es 87,14 % der Patienten aus Europa mit mind. einem Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 58,33 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-2879: Gastrointestinale Symptome (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,659	1,645-4,297	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,863	0,486-1,533	0,6153

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2879 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,6153).

Tabelle 4-2880: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, initiale Aufdosierung		302	100			
	Ja	108 (35,76)	16 (16)	0,1976 (0,0932-0,3021)	2,9227 (1,6297-5,2416)	2,2351 (1,3916-3,5899)
	Nein	194 (64,24)	84 (84)			
	p*	0,0002		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2880 wird der Anteil der Patienten aus Nordamerika gezeigt, bei welchem mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe zeigten 35,76 % der Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe war der Anteil bei 16 %. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2881: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, initiale Aufdosierung		70	24			
	Ja	22 (31,43)	1 (4,17)	0,2726 (0,0733-0,4719)	10,5417 (1,3372-83,102)	7,5429 (1,0735-52,9978)
	Nein	48 (68,57)	23 (95,83)			
	p*	0,0073		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2881 stellt den Anteil der Patienten aus Europa dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 aufwies. 31,43 % der Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in dieser Phase auf. In der Placebo-Gruppe war dieser Wert bei 4,17 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt hier vor.

Tabelle 4-2882: Gastrointestinale Symptome während der Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,386	1,944-5,897	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,722	0,427-1,221	0,2242

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2882 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa während der Aufdosierung in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,2242).

Tabelle 4-2883: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Dosissteigerung		302	100			
	Ja	244 (80,79)	61 (61)	0,1979 (0,1012-0,2947)	2,6897 (1,6422-4,4053)	1,3245 (1,1218-1,5638)
	Nein	58 (19,21)	39 (39)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2883 wird der Anteil der Patienten aus Nordamerika dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. 80,79 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 61 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hier vor.

Tabelle 4-2884: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Dosissteigerung		70	24			
	Ja	57 (81,43)	12 (50)	0,3143 (0,1094-0,5191)	4,3846 (1,6105-11,9373)	1,6286 (1,075-2,4673)
	Nein	13 (18,57)	12 (50)			
	p*	0,0026		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2884 zeigt den Anteil der Patienten aus Europa auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Im AR101-Arm zeigten 81,43 % der Patienten aus Europa

mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome auf, in der Placebo-Gruppe waren es 50 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2885: Gastrointestinale Symptome während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,961	1,904-4,605	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,879	0,52-1,486	0,6299
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-2885 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,6299).

Tabelle 4-2886: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Erhaltungsphase		302	100			
	Ja	125 (41,39)	31 (31)	0,1039 (-0,0063-0,2141)	1,5719 (0,971-2,5446)	1,3352 (0,9679-1,8419)
	Nein	177 (58,61)	69 (69)			
	p*	0,0646		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-2886 zeigt den Anteil der Patienten aus Nordamerika, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Bei 41,39 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 31 %.

Tabelle 4-2887: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Erhaltungsphase		70	24			
	Ja	35 (50)	12 (50)	0 (-0,2318-0,2318)	1 (0,3956-2,5275)	1 (0,629-1,5898)
	Nein	35 (50)	12 (50)			
	p*	1		0,098		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2887 wird der Anteil der Patienten aus Europa dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Bei 50 % der Patienten aus dem AR101-Arm aus Europa zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten ebenfalls bei 50 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt war hierbei zu erkennen.

Tabelle 4-2888: Gastrointestinale Symptome während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,429	0,935-2,186	0,0993
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,585	1,008-2,492	0,0462

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2888 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa während der Erhaltungsphase bezüglich der gastrointestinalen Symptome. Es konnte hierbei ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,462).

Tabelle 4-2889: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Nordamerika	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	9 (3,8)	4 (15,4)	537 (11,1)	118 (46,3)	245 (17,5)	49 (68,1)	791 (12,2)	171 (48,4)
Behandlungs-bedingt	229 (96,2)	22 (84,6)	4310 (88,9)	118 (46,3)	1156 (82,5)	23 (31,9)	5695 (87,8)	182 (51,6)
TOTAL	238 (100)	26 (100)	4847 (100)	255 (100)	1401 (100)	72 (100)	6486 (100)	353 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2889 ist die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden 238 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm beobachtet, 96,2 % davon behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe waren 26 gastrointestinale Symptome vorhanden, wovon 84,6 % behandlungsbedingt waren. Während der Dosissteigerung zeigten sich 4847 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm, hiervon waren 88,9 % behandlungsbedingt. 255 gastrointestinale Symptome traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 46,3 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 1401 gastrointestinale Symptome beobachtet, 82,5 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 72 dieser Symptome beobachtet, 31,9 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2890: Anzahl der behandlungsbedingten anaphylaktischen Reaktionen bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Europa	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	2 (4,1)	0 (0)	139 (13,1)	52 (49,5)	46 (11)	23 (59)	187 (12,2)	75 (51)
Behandlungs-bedingt	47 (95,9)	3 (100)	924 (86,9)	52 (49,5)	374 (89)	16 (41)	1345 (87,8)	72 (49)
TOTAL	49 (100)	3 (100)	1063 (100)	105 (100)	420 (100)	39 (100)	1532 (100)	147 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2890 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 auf. Während der initialen Aufdosierung wurden 49 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm festgestellt, 95,9 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe lagen 3 vor, alle behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 1063 gastrointestinale Symptome in der AR101-Gruppe, hiervon waren 86,9 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm zeigten sich

105 gastrointestinale Symptome in dieser Phase, 49,5 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 420 gastrointestinale Symptome in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 89 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 39 gastrointestinale Symptome beobachtet, davon 41 % behandlungsbedingt.

Es konnten in beiden Behandlungsarmen keine schwerwiegenden gastrointestinalen Symptome festgestellt werden.

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Tabelle 4-2891: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Nachbeobachtung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	165 (95,9)	17 (73,9)	3566 (94,3)	296 (92,2)	1621 (97,7)	89 (86,4)	5352 (95,4)	402 (89,9)
Grad 2	7 (4,1)	6 (26,1)	211 (5,6)	296 (92,2)	38 (2,3)	14 (13,6)	256 (4,6)	44 (9,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	4 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	4 (0,1)	1 (0,2)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	172 (100)	23 (100)	3777 (99,9)	320 (99,7)	1659 (100)	103 (100)	5608 (99,9)	446 (99,8)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	4 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	4 (0,1)	1 (0,2)
TOTAL	172 (100)	23 (100)	3781 (100)	321 (100)	1659 (100)	103 (100)	5612 (100)	447 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2891 ist die Anzahl der gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung dargestellt. In der initialen Aufdosierung wurden in der AR101-Gruppe 172 gastrointestinale Symptome bei den Patienten mit Nachbeobachtung beobachtet, wobei alle den Schweregrad von ≤ 2 zeigten. In der Placebo-Gruppe wurden 23 gastrointestinale Symptome festgestellt, welche ebenfalls den Schweregrad ≤ 2 aufwiesen. In der Dosissteigerungsphase wurde 3781 gastrointestinale Symptome bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 4 den Schweregrad 3 zeigten. In der Placebo-Gruppe wurden in dieser Phase 321 gastrointestinale Symptome bei den Patienten mit Nachbeobachtung festgestellt, eines mit dem Schweregrad von 3. 1659 gastrointestinale Symptome zeigten die Patienten mit Nachbeobachtung mit dem Schweregrad ≤ 2 während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe auf. In der Placebo-Gruppe wurden 103 gastrointestinale Symptome bei den Patienten mit Nachbeobachtung mit dem Schweregrad ≤ 2 nachgewiesen.

Tabelle 4-2892: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Nachbeobachtung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	100 (87)	6 (100)	1997 (93,8)	38 (97,4)	157 (96,9)	7 (87,5)	2254 (93,7)	51 (96,2)
Grad 2	15 (13)	0 (0)	130 (6,1)	38 (97,4)	5 (3,1)	1 (12,5)	150 (6,2)	2 (3,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	115 (100)	6 (100)	2127 (99,9)	39 (100)	162 (100)	8 (100)	2404 (99,9)	53 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)
TOTAL	115 (100)	6 (100)	2129 (100)	39 (100)	162 (100)	8 (100)	2406 (100)	53 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2892 zeigt die Anzahl der gastrointestinalen Symptome bei den Patienten ohne Nachbeobachtung aus der Studie ARC003 auf. Während der initialen Aufdosierung konnten in der AR101-Gruppe insgesamt 115 gastrointestinale Symptome bei den Patienten ohne Nachbeobachtung nachgewiesen werden, wobei all diese den Schweregrad ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe waren es 6 gastrointestinale Symptome. In der Dosissteigerungsphase wurden bei 2129 gastrointestinale Symptome bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 2 einen Schweregrad von 3 zeigten. Im Placebo-Arm wurden 39 gastrointestinale Symptome festgestellt. Hiervon waren alle dem Schweregrad ≤ 2 zuzuordnen. 162 gastrointestinale Symptome bei den Patienten ohne Nachbeobachtung wurden während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe festgestellt, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. Im Placebo-Arm wurden 8 gastrointestinale Symptome in dieser Phase festgestellt, welche jeweils bei einem Schweregrad ≤ 2 hatten.

Tabelle 4-2893: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		259	105			
	Ja	220 (84,94)	75 (71,43)	0,1351 (0,0463-0,224)	2,2564 (1,3105-3,885)	1,1892 (1,0428-1,3562)
	Nein	39 (15,06)	30 (28,57)			
	p*	0,0029		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2893 ist der Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung, welcher mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC003 aufwies, aufgezeigt. 84,94 % der Patienten mit Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 71,43 %.

Tabelle 4-2894: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		113	19			
	Ja	99 (87,61)	11 (57,89)	0,2972 (0,116-0,4783)	5,1429 (1,7659-14,9773)	1,5133 (1,0249-2,2344)
	Nein	14 (12,39)	8 (42,11)			
	p*	0,004		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2894 zeigt den Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung auf, welcher mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC003 aufwies. Aus der AR101-Gruppe waren es 87,61 % der Patienten ohne Nachbeobachtung mit mind. einem

Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 57,89 %.

Tabelle 4-2895: Gastrointestinale Symptome (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,662	1,636-4,331	<0,0001
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,994	0,578-1,71	0,9828
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-2895 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9828).

Tabelle 4-2896: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, initiale Aufdosierung		259	105			
	Ja	83 (32,05)	12 (11,43)	0,2062 (0,1066- 0,3058)	3,6548 (1,8977- 7,0388)	2,8041 (1,5997- 4,9151)
	Nein	176 (67,95)	93 (88,57)			
	p*	<0,0001		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-2896 wird der Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung gezeigt, bei welchem mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe zeigten 32,05 % der Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe war der Anteil bei 11,43 %.

Tabelle 4-2897: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, initiale Aufdosierung		113	19			
	Ja	47 (41,59)	5 (26,32)	0,1528 (-0,0847-0,3902)	1,9939 (0,6721-5,9156)	1,5805 (0,722-3,4599)
	Nein	66 (58,41)	14 (73,68)			
	p*	0,2073		0,007		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2897 stellt den Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 aufwies. 41,59 % der Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in dieser Phase auf. In der Placebo-Gruppe war dieser Wert bei 26,32 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt hier vor.

Tabelle 4-2898: Gastrointestinale Symptome während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,377	1,938-5,883	<0,0001
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	1,017	0,673-1,537	0,9372

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2898 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 während der initialen Aufdosierung in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9372).

Tabelle 4-2899: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Dosissteigerung		259	105			
	Ja	209 (80,69)	65 (61,9)	0,1879 (0,0901-0,2857)	2,5723 (1,5596-4,2425)	1,3035 (1,1092-1,5319)
	Nein	50 (19,31)	40 (38,1)			
	p*	0,0002		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2899 wird der Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. 80,69 % der Patienten mit Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 61,9 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hier vor.

Tabelle 4-2900: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Dosissteigerung		113	19			
	Ja	92 (81,42)	8 (42,11)	0,3931 (0,1848-0,6014)	6,0238 (2,1577-16,8173)	1,9336 (1,133-3,3001)
	Nein	21 (18,58)	11 (57,89)			
	p*	0,0007		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2900 zeigt den Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Im AR101-Arm zeigten 81,42 % der

Patienten ohne Nachbeobachtung mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome auf, in der Placebo-Gruppe waren es 42,11 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2901: Gastrointestinale Symptome während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,126	1,997-4,893	<0,0001
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,603	0,39-0,933	0,0232
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-2901 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome dargestellt. Es konnte hierbei ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0232).

Tabelle 4-2902: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Erhaltungsphase		259	105			
	Ja	135 (52,12)	39 (37,14)	0,1498 (0,0365-0,2631)	1,8424 (1,1574-2,9329)	1,4033 (1,0661-1,8472)
	Nein	124 (47,88)	66 (62,86)			
	p*	0,0095		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-2902 zeigt den Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Bei 52,12 % der Patienten mit Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 37,14 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2903: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Erhaltungsphase		113	19			
	Ja	25 (22,12)	4 (21,05)	0,0107 (-0,1905-0,2119)	1,0653 (0,3244-3,4984)	1,0509 (0,4118-2,682)
	Nein	88 (77,88)	15 (78,95)			
	p*	1		0,0831		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2903 wird der Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Bei 22,12 % der Patienten aus dem AR101-Arm ohne Nachbeobachtung zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 21,05 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt war hierbei zu erkennen.

Tabelle 4-2904: Gastrointestinale Symptome während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,472	0,961-2,253	0,0755
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,664	0,451-0,977	0,0376

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2904 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 während der Erhaltungsphase bezüglich der gastrointestinalen Symptome. Es konnte hierbei ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0376).

Tabelle 4-2905: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	8 (4,7)	3 (13)	537 (14,2)	161 (50,2)	258 (15,6)	68 (66)	803 (14,3)	232 (51,9)
Behandlungs-bedingt	164 (95,3)	20 (87)	3244 (85,8)	161 (50,2)	1401 (84,4)	35 (34)	4809 (85,7)	215 (48,1)
TOTAL	172 (100)	23 (100)	3781 (100)	321 (100)	1659 (100)	103 (100)	5612 (100)	447 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2905 ist die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome aus der Studie ARC003 bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden 172 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm beobachtet, 95,2 % davon behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe waren 23 gastrointestinale Symptome vorhanden, wovon 87 % behandlungsbedingt waren. Während der Dosissteigerung zeigten sich 3781 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm, hiervon waren 85,8 % behandlungsbedingt. 321 gastrointestinale Symptome traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 50,2 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 1659 gastrointestinale Symptome beobachtet, 84,4 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 103 dieser Symptome beobachtet, 34 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2906: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	3 (2,6)	1 (16,7)	139 (6,5)	9 (23,1)	33 (20,4)	4 (50)	175 (7,3)	14 (26,4)
Behandlungs-bedingt	112 (97,4)	5 (83,3)	1990 (93,5)	9 (23,1)	129 (79,6)	4 (50)	2231 (92,7)	39 (73,6)
TOTAL	115 (100)	6 (100)	2129 (100)	39 (100)	162 (100)	8 (100)	2406 (100)	53 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2906 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome aus der Studie ARC003 bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 auf. Während der initialen Aufdosierung wurden 115 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm

festgestellt, 97,4 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe lagen 6 vor, 5 davon behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 2129 gastrointestinale Symptome in der AR101-Gruppe, hiervon waren 93,5 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm zeigten sich 39 gastrointestinale Symptome in dieser Phase, 23,1 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 162 gastrointestinale Symptome in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 79,6 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 8 gastrointestinale Symptome beobachtet, davon 50 % behandlungsbedingt.

Es wurden in beiden Behandlungsgruppen keine schwerwiegenden gastrointestinalen Symptome nachgewiesen.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-2907: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	152 (88,9)	11 (100)	2892 (92,6)	151 (93,2)	955 (97,1)	47 (85,5)	3999 (93,5)	209 (91,7)
Grad 2	19 (11,1)	0 (0)	226 (7,2)	151 (93,2)	29 (2,9)	8 (14,5)	274 (6,4)	18 (7,9)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	5 (0,2)	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	5 (0,1)	1 (0,4)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	171 (100)	11 (100)	3118 (99,8)	161 (99,4)	984 (100)	55 (100)	4273 (99,9)	227 (99,6)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	5 (0,2)	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	5 (0,1)	1 (0,4)
TOTAL	171 (100)	11 (100)	3123 (100)	162 (100)	984 (100)	55 (100)	4278 (100)	228 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2907 ist die Anzahl der gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Asthma dargestellt. In der initialen Aufdosierung wurden in der AR101-Gruppe 171 gastrointestinale Symptome bei den Patienten mit Asthma beobachtet, wobei alle den Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe wurden 11 gastrointestinale Symptome festgestellt, welche ebenfalls den Schweregrad ≤ 2 aufwiesen. In der Dosissteigerungsphase wurde 3123 gastrointestinale Symptome bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 5 den Schweregrad 3 zeigten. In der Placebo-Gruppe wurden in dieser Phase 162 gastrointestinale Symptome bei den Patienten mit Asthma festgestellt, eines mit dem Schweregrad von 3 .984 gastrointestinale Symptome zeigten die Patienten mit Asthma mit dem Schweregrad ≤ 2 während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe auf. In der Placebo-Gruppe wurden 55 gastrointestinale Symptome bei den Patienten mit Asthma mit dem Schweregrad ≤ 2 nachgewiesen.

Tabelle 4-2908: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	113 (97,4)	12 (66,7)	2671 (95,8)	183 (92,4)	823 (98,3)	49 (87,5)	3607 (96,4)	244 (89,7)
Grad 2	3 (2,6)	6 (33,3)	115 (4,1)	183 (92,4)	14 (1,7)	7 (12,5)	132 (3,5)	28 (10,3)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	116 (100)	18 (100)	2786 (100)	198 (100)	837 (100)	56 (100)	3739 (100)	272 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)
TOTAL	116 (100)	18 (100)	2787 (100)	198 (100)	837 (100)	56 (100)	3740 (100)	272 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2908 zeigt die Anzahl der gastrointestinalen Symptome bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003 auf. Während der initialen Aufdosierung konnten in der AR101-Gruppe insgesamt 116 gastrointestinale Symptome bei den Patienten ohne Asthma nachgewiesen werden, wobei all diese den Schweregrad ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe waren es 19 gastrointestinale Symptome. In der Dosissteigerungsphase wurden bei 2787 gastrointestinale Symptome bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 zeigten. Im Placebo-Arm wurden 198 gastrointestinale Symptome festgestellt. Hiervon waren alle dem Schweregrad ≤ 2 zuzuordnen. 837 gastrointestinale Symptome bei den Patienten ohne Asthma wurden während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe festgestellt, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. Im Placebo-Arm wurden 56 gastrointestinale Symptome in dieser Phase festgestellt, welche jeweils bei einem Schweregrad ≤ 2 hatten.

Tabelle 4-2909: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		198	65			
	Ja	174 (87,88)	41 (63,08)	0,248 (0,1398-0,3562)	4,2439 (2,193-8,2129)	1,3932 (1,1486-1,6899)
	Nein	24 (12,12)	24 (36,92)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2909 ist der Anteil der Patienten mit Asthma, welcher mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC003 aufwies, aufgezeigt. 87,88 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 63,08 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2910: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		174	59			
	Ja	145 (83,33)	45 (76,27)	0,0706 (-0,0439-0,1852)	1,5556 (0,757-3,1965)	1,0926 (0,9338-1,2784)
	Nein	29 (16,67)	14 (23,73)			
	p*	0,2269		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2910 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma auf, welcher mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC003 aufwies. Aus der AR101-Gruppe waren es 83,33 % der Patienten ohne Asthma mit mind. einem Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 76,27 %.

Tabelle 4-2911: Gastrointestinale Symptome (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,659	1,646-4,297	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0,993	0,625-1,578	0,9757
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-2911 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9757).

Tabelle 4-2912: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, initiale Aufdosierung		198	65			
	Ja	77 (38,89)	8 (12,31)	0,2658 (0,1348- 0,3969)	4,5341 (2,0511- 10,0227)	3,1597 (1,6136- 6,1871)
	Nein	121 (61,11)	57 (87,69)			
	p*	<0,0001		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-2912 wird der Anteil der Patienten mit Asthma gezeigt, bei welchem mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe zeigten 38,89 % der Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe war der Anteil bei 12,31 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-2913: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, initiale Aufdosierung		174	59			
	Ja	53 (30,46)	9 (15,25)	0,1521 (0,0216-0,2825)	2,4334 (1,1159-5,3067)	1,9968 (1,0508-3,7944)
	Nein	121 (69,54)	50 (84,75)			
	p*	0,0224		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2913 stellt den Anteil der Patienten ohne Asthma dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 aufwies. 30,46 % der Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in dieser Phase auf. In der Placebo-Gruppe war dieser Wert bei 15,25 %.

Tabelle 4-2914: Gastrointestinale Symptome während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,387	1,944-5,901	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0,755	0,508-1,123	0,166

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2914 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der initialen Aufdosierung in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,166).

Tabelle 4-2915: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Dosissteigerung		198	65			
	Ja	165 (83,33)	33 (50,77)	0,3256 (0,2048-0,4465)	4,8485 (2,6257-8,9528)	1,6414 (1,2817-2,1021)
	Nein	33 (16,67)	32 (49,23)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2915 wird der Anteil der Patienten mit Asthma dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. 83,33 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 50,77 %.

Tabelle 4-2916: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Dosissteigerung		174	59			
	Ja	136 (78,16)	40 (67,8)	0,1036 (-0,0233-0,2306)	1,7 (0,884-3,2691)	1,1529 (0,9509-1,3977)
	Nein	38 (21,84)	19 (32,2)			
	p*	0,1095		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2916 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Im AR101-Arm zeigten 78,16 % der Patienten ohne Asthma mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome auf, in der Placebo-Gruppe waren es 67,8 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2917: Gastrointestinale Symptome während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,962	1,905-4,606	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	1,022	0,672-1,556	0,9188
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-2917 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,9188).

Tabelle 4-2918: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Erhaltungsphase		198	65			
	Ja	87 (43,94)	23 (35,38)	0,0855 (-0,0527- 0,2238)	1,4313 (0,8008- 2,5581)	1,2418 (0,8627- 1,7874)
	Nein	111 (56,06)	42 (64,62)			
	p*	0,2251		0,0004		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-2918 zeigt den Anteil der Patienten mit Asthma, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Bei 43,94 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 35,38 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2919: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Erhaltungsphase		174	59			
	Ja	73 (41,95)	20 (33,9)	0,0806 (-0,064-0,2252)	1,4094 (0,7601-2,6133)	1,2376 (0,8322-1,8406)
	Nein	101 (58,05)	39 (66,1)			
	p*	0,2749		0,001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-2919 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Bei 41,95 % der Patienten aus dem AR101-Arm ohne Asthma zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 33,9 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt war hierbei zu erkennen.

Tabelle 4-2920: Gastrointestinale Symptome während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,421	0,931-2,169	0,1036
Asthma Nein vs. Ja	0,926	0,646-1,326	0,6733

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-2920 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der Erhaltungsphase bezüglich der gastrointestinalen Symptome. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen beobachtet werden (p = 0,6733).

Tabelle 4-2921: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC003)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	8 (4,7)	2 (18,2)	340 (10,9)	78 (48,1)	173 (17,6)	33 (60)	521 (12,2)	113 (49,6)
Behandlungs-bedingt	163 (95,3)	9 (81,8)	2783 (89,1)	78 (48,1)	811 (82,4)	22 (40)	3757 (87,8)	115 (50,4)
TOTAL	171 (100)	11 (100)	3123 (100)	162 (100)	984 (100)	55 (100)	4278 (100)	228 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-2921 ist die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome aus der Studie ARC003 bei den Patienten mit Asthma aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden 171 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm beobachtet, 95,3 % davon behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe waren 11 gastrointestinale Symptome vorhanden, wovon 81,8 % behandlungsbedingt waren. Während der Dosissteigerung zeigten sich 3123 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm, hiervon waren 89,1 % behandlungsbedingt. 162 gastrointestinale Symptome traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 48,1 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 984 gastrointestinale Symptome beobachtet, 82,4 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 55 dieser Symptome beobachtet, 40 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2922: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC003)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	3 (2,6)	2 (11,1)	336 (12,1)	92 (46,5)	118 (14,1)	39 (69,6)	457 (12,2)	133 (48,9)
Behandlungs-bedingt	113 (97,4)	16 (88,9)	2451 (87,9)	92 (46,5)	719 (85,9)	17 (30,4)	3283 (87,8)	139 (51,1)
TOTAL	116 (100)	18 (100)	2787 (100)	198 (100)	837 (100)	56 (100)	3740 (100)	272 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-2922 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome aus der Studie ARC003 bei den Patienten ohne Asthma auf. Während der initialen Aufdosierung wurden 116 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm festgestellt, 97,4 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe lagen 18 vor, 88,9 % waren behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 2787 gastrointestinale Symptome in der AR101-Gruppe, hiervon waren 87,9 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm zeigten sich

198 gastrointestinale Symptome in dieser Phase, 46,5 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 837 gastrointestinale Symptome in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 85,9 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 56 gastrointestinale Symptome beobachtet, davon 30,4 % behandlungsbedingt.

Gastrointestinale Symptome in der Studie ARC004

→Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)

Tabelle 4-2923: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC004 bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
4 - 11 Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	192 (97)	111 (98,2)
Grad 2	6 (3)	2 (1,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	198 (100)	113 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)
TOTAL	198 (100)	113 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2923 zeigt die Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004. In der Kohorte 1 lagen 198 gastrointestinale Symptome vor, alle davon mit dem Schweregrad ≤ 2. In der Kohorte 3A waren es 113 gastrointestinale Symptome, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2924: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
12 - 17 Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	293 (99)	19 (95)
Grad 2	3 (1)	1 (5)
Grad 3	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	296 (100)	20 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)
TOTAL	296 (100)	20 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2924 wird die Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 lagen hier 296 gastrointestinale Symptome vor, wovon alle einen Schweregrad ≤ 2 zeigte. In der Kohorte 3A waren es 20 gastrointestinale Symptome, ebenfalls alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2925: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC004

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		63	22
	Ja	28 (44,4)	14 (63,6)
	Nein	35 (55,6)	8 (36,4)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-2925 zeigt den Anteil der Probanden der Studie ARC004 zwischen 4 - 11 Jahren, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome auftrat. Bei 44,4 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Kohorte 1 wurde in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome festgestellt. In der Kohorte 3A lag dieser Wert bei 63,6 %.

Tabelle 4-2926: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC004

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		46	9
	Ja	20 (43,5)	4 (44,4)
	Nein	26 (56,5)	5 (55,6)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-2926 wird der Anteil der Probanden der Studie ARC004 zwischen 12 - 17 Jahren, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome auftrat, dargestellt. 43,5 % der Patienten aus der Kohorte 1 zeigten in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Kohorte 3A lag dieser Wert bei 44,4 %.

Tabelle 4-2927: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptomeden Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte	
4 - 11 Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	169 (85,4)	55 (48,7)
Behandlungs-bedingt	29 (14,6)	58 (51,3)
TOTAL	198 (100)	113 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2927 ist die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 wurden 198 gastrointestinalen Symptome festgestellt, davon 14,6 % behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A wurden 113 gastrointestinale Symptome nachgewiesen, davon 51,3 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2928: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte	
12 - 17 Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	19 (6,4)	13 (65)
Behandlungs-bedingt	277 (93,6)	7 (35)
TOTAL	296 (100)	20 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2928 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004. 296 gastrointestinalen Symptome wurden in der Kohorte 1 nachgewiesen, 93,6 % waren behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren es 20 gastrointestinalen Symptome, 35 % behandlungsbedingt.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-2929: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Weiblich Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	214 (96,8)	98 (97)
Grad 2	7 (3,2)	3 (3)
Grad 3	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	221 (100)	101 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)
TOTAL	221 (100)	101 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2929 zeigt die Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004 auf. In der Kohorte 1 lagen 221 systemisch allergische Reaktionen vor, 2 mit dem Schweregrad 3. In der Kohorte 3A waren es 9 gastrointestinalen Symptome, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. In der Kohorte 3A waren es 101 gastrointestinale Symptome mit dem Schweregrad von ≤ 2.

Tabelle 4-2930: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Männlich Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	271 (99,3)	32 (100)
Grad 2	2 (0,7)	0 (0)
Grad 3	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	273 (100)	32 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)
TOTAL	273 (100)	32 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2930 wird die Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004 aufgezeigt. In der Kohorte 1 lagen hier 273 gastrointestinale Symptome vor, wovon alle den Schweregrad ≤ 2 zeigten. In der Kohorte 3A waren es 32 mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2931: Anzahl der weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		52	14
	Ja	26 (50)	9 (64,3)
	Nein	26 (50)	5 (35,7)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-2931 zeigt den Anteil der weiblichen Probanden der Studie ARC004, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome auftrat. Bei 50 % der weiblichen Patienten aus der Kohorte 1 wurde in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome festgestellt. In der Kohorte 3A lag dieser Anteil bei 64,3 %.

Tabelle 4-2932: Anzahl der männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		57	17
	Ja	22 (38,6)	9 (52,9)
	Nein	35 (61,4)	8 (47,1)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-2932 wird der Anteil der männlichen Probanden der Studie ARC004, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome auftrat, dargestellt. 38,6 % der männlichen Patienten aus der Kohorte 1 erlitten in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Kohorte 3A lag dieser Wert bei 52,9 %.

Tabelle 4-2933: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptomeden weiblichen Patienten aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Weiblich Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	152 (68,8)	53 (52,5)
Behandlungs-bedingt	69 (31,2)	48 (47,5)
TOTAL	221 (100)	101 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2933 ist die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 wurden 221 gastrointestinalen Symptome nachgewiesen, davon 31,2 % behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren 101 gastrointestinalen Symptome zu beobachten, davon 47,5 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2934: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Männlich Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	36 (13,2)	15 (46,9)
Behandlungs-bedingt	237 (86,8)	17 (53,1)
TOTAL	273 (100)	32 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2934 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome, bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004. 273 gastrointestinalen Symptome traten in der Kohorte 1 auf, 86,8 % davon behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren 32 gastrointestinale Symptome zu beobachten, 53,1 % behandlungsbedingt.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-2935: Anzahl der unter als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Mit Asthma Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	252 (98,1)	72 (98,6)
Grad 2	5 (1,9)	1 (1,4)
Grad 3	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	257 (100)	73 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)
TOTAL	257 (100)	73 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2935 zeigt die Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004. In der Kohorte 1 lagen 257 gastrointestinale Symptome vor, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. In der Kohorte 3A waren es 73 gastrointestinale Symptome, ebenfalls alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2936: Anzahl der unter als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004, aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Ohne Asthma Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	233 (98,3)	58 (96,7)
Grad 2	4 (1,7)	2 (3,3)
Grad 3	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	237 (100)	60 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)
TOTAL	237 (100)	60 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2936 wird die Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs nach CTCAE bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 lagen hier 237 gastrointestinale Symptome vor, alle davon mit dem Schweregrad ≤ 2. In der Kohorte 3A waren es 60 gastrointestinalen Symptome, alle ebenfalls mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2937: Anzahl der Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		47	14
	Ja	23 (48,9)	8 (57,1)
	Nein	24 (51,1)	6 (42,9)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-2937 zeigt den Anteil der Probanden der Studie ARC004 mit Asthma, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome auftrat. Bei 48,9 % der Patienten mit Asthma aus der Kohorte 1 wurde in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome festgestellt. In

der Kohorte 3A zeigten 57,1 % der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome an.

Tabelle 4-2938: Anzahl der Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		62	17
	Ja	25 (40,3)	10 (58,8)
	Nein	37 (59,7)	7 (41,2)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-2938 wird der Anteil der Probanden ohne Asthma der Studie ARC004, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome auftrat, dargestellt. 40,3 % der Patienten aus der Kohorte 1 zeigten in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Kohorte 3A zeigten 58,8 % der Patienten mind. ein solcher Ereignis an.

Tabelle 4-2939: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptomeden Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Mit Asthma Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	147 (57,2)	23 (31,5)
Behandlungs-bedingt	110 (42,8)	50 (68,5)
TOTAL	257 (100)	73 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-2939 ist die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 wurden 257 gastrointestinalen Symptome festgestellt, davon 42,8 % behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A wurden 73 gastrointestinalen Symptome festgestellt, davon 68,5 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2940: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Ohne Asthma Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	41 (17,3)	45 (75)
Behandlungs-bedingt	196 (82,7)	15 (25)
TOTAL	237 (100)	60 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2940 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004. 237 gastrointestinale Symptome wurden in der Kohorte 1 nachgewiesen, 82,7 % waren behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren es 60 gastrointestinalen Symptome, 25 % behandlungsbedingt.

Gastrointestinale Symptome in der Studie ARC010

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-2941: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	80 (87)	14 (100)	1440 (96,5)	192 (95,5)	269 (97,8)	41 (100)	1786 (96,2)	242 (96,4)
Grad 2	12 (13)	0 (0)	51 (3,4)	9 (4,5)	6 (2,2)	0 (0)	68 (3,7)	9 (3,6)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	92 (100)	14 (100)	1491 (99,9)	201 (100)	275 (100)	41 (100)	1854 (99,9)	251 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)
TOTAL	92 (100)	14 (100)	1493 (100)	201 (100)	275 (100)	41 (100)	1856 (100)	251 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2941 ist die Anzahl der gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus der Studie ARC010 zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt. In der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm 92 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren festgestellt werden, wobei keines den Schweregrad von 2 überstieg. In der Placebo-Gruppe wurden 14 gastrointestinale Symptome festgestellt, welche jeweils den Schweregrad 1

aufwiesen. Während der Dosissteigerungsphase wurden 1493 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 2 den Schweregrad 3 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe wurden in dieser Phase 201 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren mit dem Schweregrad ≤ 2 festgestellt. 275 gastrointestinale Symptome zeigten die Patienten zwischen 4 - 11 Jahren mit dem Schweregrad ≤ 2 während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe auf. In der Placebo-Gruppe wurden 41 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren mit dem Schweregrad ≤ 2 nachgewiesen.

Tabelle 4-2942: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	36 (92,3)	4 (100)	1080 (96,3)	43 (97,7)	421 (97,9)	1 (100)	1537 (96,6)	48 (98)
Grad 2	3 (7,7)	0 (0)	42 (3,7)	1 (2,3)	9 (2,1)	0 (0)	54 (3,4)	1 (2)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	39 (100)	4 (100)	1122 (100)	44 (100)	430 (100)	1 (100)	1591 (100)	49 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	39 (100)	4 (100)	1122 (100)	44 (100)	430 (100)	1 (100)	1591 (100)	49 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2942 zeigt die Anzahl der gastrointestinalen Symptome bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC010. Während der initialen Aufdosierung konnte im AR101-Arm insgesamt 39 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren nachgewiesen werden, wobei diese den Schweregrad ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe waren es 4 gastrointestinale Symptome. In der Dosissteigerungsphase wurden bei 1122 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon keines einen Schweregrad von 3 zeigte. Im Placebo-Arm wurden 44 gastrointestinale Symptome festgestellt. 430 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren wurden während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe festgestellt, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. In der Placebo-Gruppe wurde ein gastrointestinales Symptom in dieser Phase festgestellt, welche einen Schweregrad von ≤ 2 aufwies.

Tabelle 4-2943: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		97	30			
	Ja	88 (90,72)	23 (76,67)	0,1405 (0,0047-0,2764)	2,9758 (1,0014-8,8436)	1,1833 (0,9617-1,4561)
	Nein	9 (9,28)	7 (23,33)			
	p*	0,0583		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2943 ist der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC010 aufwies, dargestellt. 90,72 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC010, In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 76,67 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-2944: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		35	13			
	Ja	34 (97,14)	10 (76,92)	0,2022 (0,0263-0,3781)	10,2 (0,9531-109,1635)	1,2629 (0,9326-1,71)
	Nein	1 (2,86)	3 (23,08)			
	p*	0,0551		0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2944 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgezeigt, welcher mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC010 aufzeigt. Aus der AR101-Gruppe zeigten 97,14 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren

mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe waren es 76,92 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2945: Gastrointestinale Symptome (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,795	1,449-9,938	0,0066
Alter 12-17 vs. 4-11	1,714	0,529-5,555	0,3693
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-2945 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,3693).

Tabelle 4-2946: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, initiale Aufdosierung		97	30			
	Ja	35 (36,08)	6 (20)	0,1608 (-0,0306- 0,3523)	2,2581 (0,8425- 6,0522)	1,8041 (0,8411- 3,8698)
	Nein	62 (63,92)	24 (80)			
	p*	0,0997		0,0011		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-2946 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren gezeigt, bei welchem mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe zeigten 36,08 % der Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe war der Anteil bei 20 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-2947: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, initiale Aufdosierung		35	13			
	Ja	13 (37,14)	3 (23,08)	0,1407 (-0,1594-0,4408)	1,9697 (0,4569-8,4906)	1,6095 (0,5455-4,749)
	Nein	22 (62,86)	10 (76,92)			
	p*	0,4973		0,0332		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2947 stellt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 aufwies. 37,14 % der Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in dieser Phase. In der Placebo-Gruppe war der Wert bei 23,08 %. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2948: Gastrointestinale Symptome während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,165	0,957-4,898	0,0637
Alter 12-17 vs. 4-11	1,076	0,527-2,199	0,8398

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2948 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Aufdosierung in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,8398).

Tabelle 4-2949: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Dosissteigerung		97	30			
	Ja	77 (79,38)	21 (70)	0,0938 (-0,0781-0,2657)	1,65 (0,6557-4,1523)	1,134 (0,8785-1,4638)
	Nein	20 (20,62)	9 (30)			
	p*	0,2847		0,0009		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2949 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 aufzeigte. 79,38 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 70 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2950: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Dosissteigerung		35	13			
	Ja	33 (94,29)	9 (69,23)	0,2505 (0,04-0,4611)	7,3333 (1,1525-46,6618)	1,3619 (0,9393-1,9746)
	Nein	2 (5,71)	4 (30,77)			
	p*	0,0385		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2950 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 aufwies. Im AR101-Arm zeigten 94,29 % der

Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome auf, in der Placebo-Gruppe waren es 69,23 %. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden.

Tabelle 4-2951: Gastrointestinale Symptome während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,254	1,007-5,046	0,0479
Alter 12-17 vs. 4-11	2,173	0,83-5,688	0,1139
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-2951 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,1139).

Tabelle 4-2952: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Erhaltungsphase		97	30			
	Ja	47 (48,45)	12 (40)	0,0845 (-0,1197- 0,2887)	1,41 (0,6136- 3,2398)	1,2113 (0,7466- 1,9654)
	Nein	50 (51,55)	18 (60)			
	p*	0,4172		0,0115		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-2952 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 aufwies. Bei 48,45 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 40 %. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2953: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Erhaltungsphase		35	13			
	Ja	18 (51,43)	1 (7,69)	0,4374 (0,126-0,7487)	12,7059 (1,4875-108,5326)	6,6857 (0,9896-45,1672)
	Nein	17 (48,57)	12 (92,31)			
	p*	0,0059		0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2953 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 aufwies. Bei 51,43 % der Patienten aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 4,69 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt war hierbei zu erkennen.

Tabelle 4-2954: Gastrointestinale Symptome während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,222	1,065-4,639	0,0335
Alter 12-17 vs. 4-11	0,77	0,388-1,527	0,4541

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2954 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Erhaltungsphase bezüglich der gastrointestinalen Symptome. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,4541).

Tabelle 4-2955: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	7 (7,6)	1 (7,1)	256 (17,1)	96 (47,8)	80 (29,1)	31 (75,6)	340 (18,3)	125 (49,8)
Behandlungs-bedingt	85 (92,4)	13 (92,9)	1237 (82,9)	105 (52,2)	195 (70,9)	10 (24,4)	1516 (81,7)	126 (50,2)
TOTAL	92 (100)	14 (100)	1493 (100)	201 (100)	275 (100)	41 (100)	1856 (100)	251 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2955 ist die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden 92 gastrointestinale Symptome beobachtet, 92,4 % davon behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe waren 14 solcher Symptome vorhanden, wovon 92,9 % behandlungsbedingt waren. Während der Dosissteigerung zeigten sich 1493 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm, hiervon waren 82,9 % behandlungsbedingt. 201 gastrointestinale Symptome traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 52,2 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 275 gastrointestinale Symptome beobachtet, 70,9 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 41 dieser Symptome beobachtet, 24,4 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2956: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	2 (5,1)	0 (0)	45 (4)	15 (34,1)	20 (4,7)	1 (100)	67 (4,2)	16 (32,7)
Behandlungs-bedingt	37 (94,9)	4 (100)	1077 (96)	29 (65,9)	410 (95,3)	0 (0)	1524 (95,8)	33 (67,3)
TOTAL	39 (100)	4 (100)	1122 (100)	44 (100)	430 (100)	1 (100)	1591 (100)	49 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2956 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 auf. Während der initialen Aufdosierung wurden 39 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm festgestellt, 94,9 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe lagen 4 vor, davon alle behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 1122 gastrointestinale Symptome in der AR101-Gruppe, hiervon waren 96 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm zeigten sich

44 gastrointestinale Symptome in dieser Phase, 65,9 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 430 gastrointestinale Symptome in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 95,3 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurde ein nicht behandlungsbedingtes gastrointestinales Symptom beobachtet.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-2957: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	51 (82,3)	3 (100)	1285 (98,4)	124 (96,9)	292 (99,3)	26 (100)	1627 (98)	151 (97,4)
Grad 2	11 (17,7)	0 (0)	21 (1,6)	4 (3,1)	2 (0,7)	0 (0)	33 (2)	4 (2,6)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	62 (100)	3 (100)	1306 (100)	128 (100)	294 (100)	26 (100)	1660 (100)	155 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	62 (100)	3 (100)	1306 (100)	128 (100)	294 (100)	26 (100)	1660 (100)	155 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2957 ist die Anzahl der gastrointestinalen Symptome bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC010 dargestellt. In der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm 62 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren festgestellt werden, wobei alle den Schweregrad ≤ 2 zeigten. In der Placebo-Gruppe waren 3 gastrointestinale Symptome, welche jeweils den Schweregrad 1 zeigten, nachgewiesen. Während der Dosissteigerungsphase wurden 1306 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon alle den Schweregrad ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe wurden in dieser Phase 128 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren mit dem Schweregrad ≤ 2 festgestellt. 294 gastrointestinale Symptome zeigten die Patienten zwischen 4 - 11 Jahren während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe mit dem Schweregrad ≤ 2 auf. In der Placebo-Gruppe waren es 26 mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-2958: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	65 (94,2)	15 (100)	1235 (94,3)	111 (94,9)	398 (96,8)	16 (100)	1696 (94,9)	139 (95,9)
Grad 2	4 (5,8)	0 (0)	72 (5,5)	6 (5,1)	13 (3,2)	0 (0)	89 (5)	6 (4,1)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	69 (100)	15 (100)	1307 (99,8)	117 (100)	411 (100)	16 (100)	1785 (99,9)	145 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)
TOTAL	69 (100)	15 (100)	1309 (100)	117 (100)	411 (100)	16 (100)	1787 (100)	145 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2958 zeigt die Anzahl der gastrointestinalen Symptome bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC010. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm insgesamt 69 gastrointestinale Symptome bei den männlichen Patienten nachgewiesen werden, wobei diese den Schweregrad ≤ 2 aufzeigten. In der Placebo-Gruppe wurden 15 gastrointestinale Symptome festgestellt. In der Dosissteigerungsphase wurden 1309 gastrointestinale Symptome bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 2 einen Schweregrad von 3 zeigten. Im Placebo-Arm wurden 117 gastrointestinale Symptome bei den männlichen Patienten festgestellt. Hiervon waren dem Schweregrad ≤ 2 zuzuordnen. 411 gastrointestinale Symptome bei den männlichen Patienten wurden während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe festgestellt, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. In der Placebo-Gruppe zeigten sich 16 gastrointestinale Symptome, welche ebenfalls bei einem Schweregrad ≤ 2 lagen.

Tabelle 4-2959: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		64	16			
	Ja	60 (93,75)	13 (81,25)	0,125 (-0,0298-0,2798)	3,4615 (0,6901-17,3619)	1,1538 (0,9043-1,4723)
	Nein	4 (6,25)	3 (18,75)			
	p*	0,1388		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)						

***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2959 ist der Anteil der weiblichen Patienten dargestellt, welcher mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC010 aufwies. 93,75 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 81,25 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2960: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		68	27			
	Ja	62 (91,18)	20 (74,07)	0,171 (0,0178-0,3242)	3,6167 (1,0879-12,023)	1,2309 (0,973-1,5571)
	Nein	6 (8,82)	7 (25,93)			
	p*	0,0447		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2960 zeigt den Anteil der männlichen Patienten aufgezeigt, welcher mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC010 aufzeigt. Aus der AR101-Gruppe zeigten 91,18 % der männlichen Patienten mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe waren es 74,07 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt wurde hierbei nachgewiesen.

Tabelle 4-2961: Gastrointestinale Symptome (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,561	1,36-9,324	0,0097
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,479	0,547-3,998	0,4404

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2961 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,4404).

Tabelle 4-2962: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, initiale Aufdosierung		64	16			
	Ja	25 (39,06)	2 (12,5)	0,2656 (0,0066-0,5247)	4,4872 (0,9388-21,4474)	3,125 (0,8248-11,8396)
	Nein	39 (60,94)	14 (87,5)			
	p*	0,0445		0,0013		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2962 wird der Anteil der weiblichen Patienten gezeigt, bei welchem mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe zeigten 39,06 % der Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe war der Anteil bei 12,5 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2963: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, initiale Aufdosierung		68	27			
	Ja	23 (33,82)	7 (25,93)	0,079 (-0,1283-0,2862)	1,4603 (0,539-3,9561)	1,3046 (0,6356-2,6777)
	Nein	45 (66,18)	20 (74,07)			
	p*	0,4551		0,0185		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2963 stellt den Anteil der männlichen Patienten dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 aufwies. 33,82 % der Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in dieser

Phase. In der Placebo-Gruppe war der Wert bei 25,93 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt wurde hierbei nachgewiesen.

Tabelle 4-2964: Gastrointestinale Symptome während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,149	0,948-4,874	0,0671
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,042	0,548-1,98	0,9012
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-2964 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Aufdosierung in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9012).

Tabelle 4-2965: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Dosissteigerung		64	16			
	Ja	53 (82,81)	13 (81,25)	0,0156 (-0,1925-0,2238)	1,1119 (0,2705-4,5697)	1,0192 (0,7855-1,3225)
	Nein	11 (17,19)	3 (18,75)			
	p*	1		0,0284		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-2965 wird der Anteil der weiblichen Patienten dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 aufzeigte. 82,81 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der weiblichen Patienten bei 81,25 %. Es wurden kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt.

Tabelle 4-2966: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Dosissteigerung		68	27			
	Ja	57 (83,82)	17 (62,96)	0,2086 (0,0236-0,3936)	3,0481 (1,1066-8,3964)	1,3313 (0,9788-1,8107)
	Nein	11 (16,18)	10 (37,04)			
	p*	0,0271		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2966 zeigt den Anteil der männlichen Patienten auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 aufwies. Im AR101-Arm zeigten 83,82 % der männlichen Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome auf, in der Placebo-Gruppe waren es 62,96 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-2967: Gastrointestinale Symptome während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,116	0,951-4,709	0,0663
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,254	0,584-2,691	0,5616

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2967 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,5616).

Tabelle 4-2968: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Erhaltungsphase		64	16			
	Ja	31 (48,44)	6 (37,5)	0,1094 (-0,1638-0,3825)	1,5657 (0,5085-4,8206)	1,2917 (0,6536-2,5527)
	Nein	33 (51,56)	10 (62,5)			
	p*	0,4326		0,0301		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2968 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 aufwies. Bei 48,44 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 37,5 %. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-2969: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Erhaltungsphase		68	27			
	Ja	34 (50)	7 (25,93)	0,2407 (0,0199-0,4616)	2,8571 (1,0688-7,6377)	1,9286 (0,9766-3,8084)
	Nein	34 (50)	20 (74,07)			
	p*	0,0326		0,0003		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2969 wird der Anteil der männlichen Patienten dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 aufwies. Bei 50 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-

Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 25,93 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt war hierbei zu erkennen.

Tabelle 4-2970: Gastrointestinale Symptome während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,223	1,063-4,649	0,0338
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,064	0,579-1,956	0,8406
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-2970 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Erhaltungsphase bezüglich der gastrointestinalen Symptome. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8406).

Tabelle 4-2971: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	2 (3,2)	0 (0)	197 (15,1)	77 (60,2)	57 (19,4)	18 (69,2)	254 (15,3)	93 (60)
Behandlungs-bedingt	60 (96,8)	3 (100)	1109 (84,9)	51 (39,8)	237 (80,6)	8 (30,8)	1406 (84,7)	62 (40)
TOTAL	62 (100)	3 (100)	1306 (100)	128 (100)	294 (100)	26 (100)	1660 (100)	155 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2971 ist die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden 62 gastrointestinale Symptome beobachtet, alle behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe waren 3 solcher Symptome vorhanden, wovon alle behandlungsbedingt waren. Während der Dosissteigerung zeigten sich 1306 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm, hiervon waren 84,9 % behandlungsbedingt. 128 gastrointestinale Symptome traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 39,8 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 294 gastrointestinale Symptome beobachtet, 80,6 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 26 dieser Symptome beobachtet, 30,8 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2972: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	7 (10,1)	1 (6,7)	104 (7,9)	34 (29,1)	43 (10,5)	14 (87,5)	153 (8,6)	48 (33,1)
Behandlungs-bedingt	62 (89,9)	14 (93,3)	1205 (92,1)	83 (70,9)	368 (89,5)	2 (12,5)	1634 (91,4)	97 (66,9)
TOTAL	69 (100)	15 (100)	1309 (100)	117 (100)	411 (100)	16 (100)	1787 (100)	145 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2972 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010 auf. Während der initialen Aufdosierung wurden 69 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm festgestellt, 89,9 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe lagen 15 vor, davon 93,3 % behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 1309 gastrointestinale Symptome in der AR101-Gruppe, hiervon waren 92,1 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm zeigten sich 117 gastrointestinale Symptome in dieser Phase, 70,9 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 411 gastrointestinale Symptome in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 89,5 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 16 gastrointestinale Symptome beobachtet, davon 12,5 % behandlungsbedingt.

Es lagen in beiden Behandlungsarmen keine schwerwiegenden gastrointestinalen Symptome vor.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-2973: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den Patienten mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	39 (86,7)	2 (100)	1018 (98)	67 (90,5)	290 (99)	13 (100)	1345 (97,8)	80 (92)
Grad 2	6 (13,3)	0 (0)	21 (2)	7 (9,5)	3 (1)	0 (0)	30 (2,2)	7 (8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	45 (100)	2 (100)	1039 (100)	74 (100)	293 (100)	13 (100)	1375 (100)	87 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	45 (100)	2 (100)	1039 (100)	74 (100)	293 (100)	13 (100)	1375 (100)	87 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2973 ist die Anzahl der gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus der Studie ARC010 mit Asthma dargestellt. In der initialen Aufdosierung wurden in der AR101-Gruppe 45 gastrointestinale Symptome bei den Patienten mit Asthma beobachtet, wobei alle den Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe wurden 2 gastrointestinale Symptome festgestellt, welche ebenfalls den Schweregrad ≤ 2 aufwiesen. In der Dosissteigerungsphase wurde 1039 gastrointestinale Symptome bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon alle den Schweregrad ≤ 2 zeigten. In der Placebo-Gruppe wurden in dieser Phase 74 gastrointestinale Symptome bei den Patienten mit Asthma festgestellt, ebenfalls alle mit dem Schweregrad von ≤ 2. 293 gastrointestinale Symptome zeigten die Patienten mit Asthma mit dem Schweregrad ≤ 2 während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe auf. In der Placebo-Gruppe wurden 13 gastrointestinale Symptome bei den Patienten mit Asthma mit dem Schweregrad ≤ 2 nachgewiesen.

Tabelle 4-2974: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	77 (89,5)	16 (100)	1502 (95,3)	168 (98,2)	400 (97,1)	29 (100)	1978 (95,5)	210 (98,6)
Grad 2	9 (10,5)	0 (0)	72 (4,6)	3 (1,8)	12 (2,9)	0 (0)	92 (4,4)	3 (1,4)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	86 (100)	16 (100)	1574 (99,9)	171 (100)	412 (100)	29 (100)	2070 (99,9)	213 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)
TOTAL	86 (100)	16 (100)	1576 (100)	171 (100)	412 (100)	29 (100)	2072 (100)	213 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2974 zeigt die Anzahl der gastrointestinalen Symptome bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC010 auf. Während der initialen Aufdosierung konnten in der AR101-Gruppe insgesamt 86 gastrointestinale Symptome bei den Patienten ohne Asthma nachgewiesen werden, wobei all diese den Schweregrad ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe waren es 16 gastrointestinale Symptome. In der Dosissteigerungsphase wurden bei 1576 gastrointestinale Symptome bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 2 einen Schweregrad von 3 zeigten. Im Placebo-Arm wurden 171 gastrointestinale Symptome festgestellt. Hiervon waren alle dem Schweregrad ≤ 2 zuzuordnen. 412 gastrointestinale Symptome bei den Patienten ohne Asthma wurden während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe festgestellt, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. Im Placebo-Arm wurden 29 gastrointestinale Symptome in dieser Phase festgestellt, welche jeweils bei einem Schweregrad ≤ 2 hatten.

Tabelle 4-2975: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		56	14			
	Ja	52 (92,86)	13 (92,86)	0 (-0,1508-0,1508)	1 (0,1029-9,7184)	1 (0,8501-1,1764)
	Nein	4 (7,14)	1 (7,14)			
	p*	1		0,0078		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2975 ist der Anteil der Patienten mit Asthma, welcher mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC010 aufwies, aufgezeigt. 92,86% der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 92,86 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2976: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		76	29			
	Ja	70 (92,11)	20 (68,97)	0,2314 (0,0817-0,3811)	5,25 (1,6685-16,5194)	1,3355 (1,0371-1,7198)
	Nein	6 (7,89)	9 (31,03)			
	p*	0,0047		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2976 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma auf, welcher mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC010 aufwies. Aus der AR101-Gruppe waren es 92,11 % der Patienten ohne Asthma mit mind. einem Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 68,97 %.

Tabelle 4-2977: Gastrointestinale Symptome (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,523	1,344-9,239	0,0105
Asthma Nein vs. Ja	0,505	0,171-1,487	0,2149
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-2977 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,2149).

Tabelle 4-2978: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, initiale Aufdosierung		56	14			
	Ja	20 (35,71)	1 (7,14)	0,2857 (0,0173- 0,5541)	7,2222 (0,879- 59,3399)	5 (0,7322- 34,1416)
	Nein	36 (64,29)	13 (92,86)			
	p*	0,0501		0,0014		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-2978 wird der Anteil der Patienten mit Asthma gezeigt, bei welchem mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe zeigten 35,71 % der Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe war der Anteil bei 7,14 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-2979: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, initiale Aufdosierung		76	29			
	Ja	28 (36,84)	8 (27,59)	0,0926 (-0,1105-0,2956)	1,5313 (0,5992-3,9132)	1,3355 (0,6909-2,5816)
	Nein	48 (63,16)	21 (72,41)			
	p*	0,3716		0,0115		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2979 stellt den Anteil der Patienten ohne Asthma dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 aufwies. 36,84 % der Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in dieser Phase auf. In der Placebo-Gruppe war dieser Wert bei 27,59 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt hier vor.

Tabelle 4-2980: Gastrointestinale Symptome während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,219	0,977-5,039	0,0569
Asthma Nein vs. Ja	1,293	0,668-2,502	0,4455

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2980 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der initialen Aufdosierung in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,4455).

Tabelle 4-2981: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Dosissteigerung		56	14			
	Ja	45 (80,36)	13 (92,86)	-0,125 (-0,3457-0,0957)	0,3147 (0,0371-2,6696)	0,8654 (0,7123-1,0513)
	Nein	11 (19,64)	1 (7,14)			
	p*	0,4362		0,3808		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2981 wird der Anteil der Patienten mit Asthma dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 aufzeigte. 80,36 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 92,86 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffektwurde hier beobachtet.

Tabelle 4-2982: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Dosissteigerung		76	29			
	Ja	65 (85,53)	17 (58,62)	0,2691 (0,0921-0,446)	4,1711 (1,5703-11,0798)	1,459 (1,06-2,0081)
	Nein	11 (14,47)	12 (41,38)			
	p*	0,0029		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2982 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 aufwies. Im AR101-Arm zeigten 85,53 % der Patienten ohne Asthma

mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome auf, in der Placebo-Gruppe waren es 58,62 %.

Tabelle 4-2983: Gastrointestinale Symptome während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,119	0,953-4,713	0,0654
Asthma Nein vs. Ja	0,782	0,357-1,713	0,5387
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-2983 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,5387).

Tabelle 4-2984: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Erhaltungsphase		56	14			
	Ja	28 (50)	5 (35,71)	0,1429 (-0,1495- 0,4352)	1,8 (0,5356- 6,0498)	1,4 (0,6613- 2,9638)
	Nein	28 (50)	9 (64,29)			
	p*	0,3382		0,0233		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-2984 zeigt den Anteil der Patienten mit Asthma, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 aufwies. Bei 50 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 35,71 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-2985: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Erhaltungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Erhaltungsphase		76	29			
	Ja	37 (48,68)	8 (27,59)	0,211 (-0,0007-0,4227)	2,4904 (0,9823-6,3137)	1,7648 (0,9369-3,3244)
	Nein	39 (51,32)	21 (72,41)			
	p*	0,0508		0,0004		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-2985 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 aufwies. Bei 48,68 % der Patienten aus dem AR101-Arm ohne Asthma zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 27,59 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt war hierbei zu erkennen.

Tabelle 4-2986: Gastrointestinale Symptome während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,213	1,059-4,626	0,0346
Asthma Nein vs. Ja	0,888	0,479-1,647	0,7071

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-2986 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der Erhaltungsphase bezüglich der gastrointestinalen Symptome. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen beobachtet werden (p = 0,7071).

Tabelle 4-2987: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten mit Asthma (Studie ARC010)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	4 (8,9)	0 (0)	125 (12)	67 (90,5)	41 (14)	13 (100)	169 (12,3)	78 (89,7)
Behandlungs-bedingt	41 (91,1)	2 (100)	914 (88)	7 (9,5)	252 (86)	0 (0)	1206 (87,7)	9 (10,3)
TOTAL	45 (100)	2 (100)	1039 (100)	74 (100)	293 (100)	13 (100)	1375 (100)	87 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-2987 ist die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome aus der Studie ARC010 bei den Patienten mit Asthma aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden 45 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm beobachtet, 91,1 % davon behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe waren 2 gastrointestinale Symptome vorhanden, wovon beide behandlungsbedingt waren. Während der Dosissteigerung zeigten sich 1039 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm, hiervon waren 88 % behandlungsbedingt. 74 gastrointestinale Symptome traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 9,5 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 293 gastrointestinale Symptome beobachtet, 86 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 13 dieser Symptome beobachtet, alle nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-2988: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC010)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	5 (5,8)	1 (6,3)	176 (11,2)	44 (25,7)	59 (14,3)	19 (65,5)	238 (11,5)	63 (29,6)
Behandlungs-bedingt	81 (94,2)	15 (93,8)	1400 (88,8)	127 (74,3)	353 (85,7)	10 (34,5)	1834 (88,5)	150 (70,4)
TOTAL	86 (100)	16 (100)	1576 (100)	171 (100)	412 (100)	29 (100)	2072 (100)	213 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-2988 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome aus der Studie ARC010 bei den Patienten ohne Asthma auf. Während der initialen Aufdosierung wurden 86 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm festgestellt, 94,2 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe lagen 16 vor, 93,8 % waren behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 1576 gastrointestinale Symptome in der AR101-Gruppe, hiervon waren 88,8 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm zeigten sich

171 gastrointestinale Symptome in dieser Phase, 74,3 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 412 gastrointestinale Symptome in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 85,7 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 29 gastrointestinale Symptome beobachtet, davon 34,5 % behandlungsbedingt.

Es konnten hierbei keine schwerwiegenden gastrointestinalen Symptome in beiden Behandlungsarmen festgestellt werden.

Gastrointestinale Symptome in der Studie ARC007

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-2989: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	146 (94,8)	21 (95,5)	2710 (93,7)	282 (97,2)	93 (95,9)	10 (100)	2949 (93,8)	313 (97,2)
Grad 2	8 (5,2)	1 (4,5)	181 (6,3)	8 (2,8)	4 (4,1)	0 (0)	193 (6,1)	9 (2,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	154 (100)	22 (100)	2891 (99,9)	290 (100)	97 (100)	10 (100)	3142 (99,9)	322 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	0 (0)
TOTAL	154 (100)	22 (100)	2893 (100)	290 (100)	97 (100)	10 (100)	3144 (100)	322 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-2989 ist die Anzahl der gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus der Studie ARC007 zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt. In der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm 154 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren festgestellt werden, wobei keines den Schweregrad von 2 überstieg. In der Placebo-Gruppe wurden 22 gastrointestinale Symptome festgestellt, welche jeweils den Schweregrad ≤ 2 aufwiesen. Während der Dosissteigerungsphase wurden 2893 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 2 den Schweregrad 3 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe wurden in dieser Phase 290 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren mit dem Schweregrad ≤ 2 festgestellt. 97 gastrointestinale Symptome zeigten die Patienten zwischen 4 - 11 Jahren mit dem Schweregrad ≤ 2 während der 300 mg täglich in der AR101-Gruppe auf. In der Placebo-Gruppe wurden 10 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren mit dem Schweregrad ≤ 2 nachgewiesen.

Tabelle 4-2990: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	75 (93,8)	10 (100)	1864 (93,9)	82 (89,1)	59 (98,3)	1 (33,3)	1998 (94)	93 (88,6)
Grad 2	5 (6,3)	0 (0)	116 (5,8)	10 (10,9)	1 (1,7)	2 (66,7)	122 (5,7)	12 (11,4)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	6 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (0,3)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	80 (100)	10 (100)	1980 (99,7)	92 (100)	60 (100)	3 (100)	2120 (99,7)	105 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	6 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (0,3)	0 (0)
TOTAL	80 (100)	10 (100)	1986 (100)	92 (100)	60 (100)	3 (100)	2126 (100)	105 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-2990 zeigt die Anzahl der gastrointestinalen Symptome bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC007. Während der initialen Aufdosierung konnte im AR101-Arm insgesamt 80 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren nachgewiesen werden, wobei diese den Schweregrad ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe waren es 10 gastrointestinale Symptome. In der Dosissteigerungsphase wurden bei 1986 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 6 einen Schweregrad von 3 zeigten. Im Placebo-Arm wurden 92 gastrointestinale Symptome festgestellt. Hiervon hatten alle den Schweregrad ≤ 2 zuzuordnen. 60 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren wurden während der 300 mg täglich in der AR101-Gruppe festgestellt, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. In der Placebo-Gruppe wurden 3 gastrointestinale Symptome in dieser Phase festgestellt, welche jeweils bei einem Schweregrad ≤ 2 hatten.

Tabelle 4-2991: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		226	114			
	Ja	201 (88,94)	69 (60,53)	0,2841 (0,1931-0,3752)	5,2435 (2,9946-9,1813)	1,4694 (1,2582-1,7161)
	Nein	25 (11,06)	45 (39,47)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2991 ist der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC007 aufwies, dargestellt. 88,94 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC007, In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 60,53 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren.

Tabelle 4-2992: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		111	54			
	Ja	95 (85,59)	27 (50)	0,3559 (0,2131-0,4986)	5,9375 (2,7999-12,5913)	1,7117 (1,297-2,259)
	Nein	16 (14,41)	27 (50)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2992 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgezeigt, welcher mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC007 aufzeigt. Aus der AR101-Gruppe zeigten 85,59 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe waren es 50 %.

Tabelle 4-2993: Gastrointestinale Symptome (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	5,483	3,498-8,594	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,693	0,434-1,105	0,1236
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-2993 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,1236).

Tabelle 4-2994: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, initiale Aufdosierung		226	114			
	Ja	85 (37,61)	16 (14,04)	0,2358 (0,1329- 0,3386)	3,6924 (2,0405- 6,6815)	2,6798 (1,651- 4,3495)
	Nein	141 (62,39)	98 (85,96)			
	p*	<0,0001		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

In der Tabelle 4-2994 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren gezeigt, bei welchem mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe zeigten 37,61 % der Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe war der Anteil bei 14,04 %.

Tabelle 4-2995: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, initiale Aufdosierung		111	54			
	Ja	39 (35,14)	6 (11,11)	0,2402 (0,0954-0,3851)	4,3333 (1,7031-11,0255)	3,1622 (1,4271-7,0067)
	Nein	72 (64,86)	48 (88,89)			
	p*	0,0011		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2995 stellt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 aufwies. 35,14 % der Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in dieser Phase. In der Placebo-Gruppe war der Wert bei 11,11 %.

Tabelle 4-2996: Gastrointestinale Symptome während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,871	2,347-6,383	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,872	0,569-1,336	0,5297

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2996 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Aufdosierung in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,5297).

Tabelle 4-2997: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Dosissteigerung		226	114			
	Ja	192 (84,96)	64 (56,14)	0,2882 (0,191-0,3853)	4,4118 (2,6243-7,4167)	1,5133 (1,2751-1,796)
	Nein	34 (15,04)	50 (43,86)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-2997 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 aufzeigte. 84,96 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 56,14 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren.

Tabelle 4-2998: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Dosissteigerung		111	54			
	Ja	90 (81,08)	25 (46,3)	0,3478 (0,1984-0,4973)	4,9714 (2,4311-10,1661)	1,7514 (1,2961-2,3664)
	Nein	21 (18,92)	29 (53,7)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2998 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 aufwies. Im AR101-Arm zeigten 81,08 % der

Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome auf, in der Placebo-Gruppe waren es 46,3 %.

Tabelle 4-2999: Gastrointestinale Symptome während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,599	3,02-7,001	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	0,719	0,463-1,115	0,1403
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-2999 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,1403).

Tabelle 4-3000: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen während der 300 mg täglich der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, 300 mg täglich		226	114			
	Ja	41 (18,14)	8 (7,02)	0,1112 (0,0322- 0,1903)	2,9365 (1,327- 6,498)	2,5852 (1,2542- 5,3287)
	Nein	185 (81,86)	106 (92,98)			
	p*	0,0058		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Die Tabelle 4-3000 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 aufwies. Bei 18,14 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 7,02 %.

Tabelle 4-3001: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen während der 300 mg täglich der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, 300 mg täglich		111	54			
	Ja	15 (13,51)	2 (3,7)	0,0981 (-0,0008-0,197)	4,0625 (0,8943-18,4545)	3,6486 (0,8652-15,3864)
	Nein	96 (86,49)	52 (96,3)			
	p*	0,0518		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3001 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 aufwies. Bei 13,51 % der Patienten aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 3,7 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt war hierbei zu erkennen.

Tabelle 4-3002: Gastrointestinale Symptome während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,168	1,571-6,387	0,0013
Alter 12-17 vs. 4-11	0,671	0,371-1,214	0,1872

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-2856 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der 300 mg täglich bezüglich der gastrointestinalen Symptome. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,1872).

Tabelle 4-3003: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	10 (6,5)	3 (13,6)	396 (13,7)	106 (36,6)	17 (17,5)	8 (80)	423 (13,5)	117 (36,3)
Behandlungs-bedingt	144 (93,5)	19 (86,4)	2497 (86,3)	184 (63,4)	80 (82,5)	2 (20)	2721 (86,5)	205 (63,7)
TOTAL	154 (100)	22 (100)	2893 (100)	290 (100)	97 (100)	10 (100)	3144 (100)	322 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-3003 ist die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden 154 gastrointestinale Symptome beobachtet, 93,5 % davon behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe waren 22 solcher Symptome vorhanden, wovon 86,4 % behandlungsbedingt waren. Während der Dosissteigerung zeigten sich 2893 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm, hiervon waren 86,3 % behandlungsbedingt. 290 gastrointestinale Symptome traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 63,4 % behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 97 gastrointestinale Symptome beobachtet, 82,5 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 10 dieser Symptome beobachtet, 20 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3004: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	4 (40)	124 (6,2)	34 (37)	3 (5)	0 (0)	127 (6)	38 (36,2)
Behandlungs-bedingt	80 (100)	6 (60)	1862 (93,8)	58 (63)	57 (95)	3 (100)	1999 (94)	67 (63,8)
TOTAL	80 (100)	10 (100)	1986 (100)	92 (100)	60 (100)	3 (100)	2126 (100)	105 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-3004 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 auf. Während der initialen Aufdosierung wurden 80 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm festgestellt, alle davon behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe lagen 10 vor, davon 60 % behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 1986 gastrointestinale Symptome in der AR101-Gruppe, hiervon waren 93,8 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm zeigten sich

92 gastrointestinale Symptome in dieser Phase, 63 % behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 60 gastrointestinale Symptome in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 95 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 3 gastrointestinale Symptome beobachtet, davon alle behandlungsbedingt.

Es wurden in beiden Behandlungsarmen keine schwerwiegenden gastrointestinalen Symptome festgestellt.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-3005: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	90 (97,8)	8 (100)	2275 (92,4)	139 (93,9)	72 (100)	7 (77,8)	2437 (92,8)	154 (93,3)
Grad 2	2 (2,2)	0 (0)	183 (7,4)	9 (6,1)	0 (0)	2 (22,2)	185 (7)	11 (6,7)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	5 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (0,2)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	92 (100)	8 (100)	2458 (99,8)	148 (100)	72 (100)	9 (100)	2622 (99,8)	165 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	5 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (0,2)	0 (0)
TOTAL	92 (100)	8 (100)	2463 (100)	148 (100)	72 (100)	9 (100)	2627 (100)	165 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-3005 ist die Anzahl der gastrointestinalen Symptome bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC007 dargestellt. In der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm 92 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren festgestellt werden, wobei alle den Schweregrad ≤ 2 zeigten. In der Placebo-Gruppe waren 8 gastrointestinale Symptome, welche jeweils den Schweregrad 1 zeigten, nachgewiesen. Während der Dosissteigerungsphase wurden 2463 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 5 den Schweregrad 3 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe wurden in dieser Phase 148 gastrointestinale Symptome bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren mit dem Schweregrad ≤ 2 festgestellt. 72 gastrointestinale Symptome zeigten die Patienten zwischen 4 - 11 Jahren während der 300 mg täglich in der AR101-Gruppe mit dem Schweregrad ≤ 2 auf. In der Placebo-Gruppe waren es 9 mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-3006: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	131 (92,3)	23 (95,8)	2299 (95,2)	225 (96,2)	80 (94,1)	4 (100)	2510 (95)	252 (96,2)
Grad 2	11 (7,7)	1 (4,2)	114 (4,7)	9 (3,8)	5 (5,9)	0 (0)	130 (4,9)	10 (3,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	3 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	142 (100)	24 (100)	2413 (99,9)	234 (100)	85 (100)	4 (100)	2640 (99,9)	262 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	3 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	142 (100)	24 (100)	2416 (100)	234 (100)	85 (100)	4 (100)	2643 (100)	262 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-3006 zeigt die Anzahl der gastrointestinalen Symptome bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC00. Während der initialen Aufdosierung konnten im AR101-Arm insgesamt 142 gastrointestinale Symptome bei den männlichen Patienten nachgewiesen werden, wobei diese den Schweregrad ≤ 2 aufzeigten. In der Placebo-Gruppe wurden 24 gastrointestinale Symptome festgestellt. In der Dosissteigerungsphase wurden 2416 gastrointestinale Symptome bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 3 einen Schweregrad von 3 zeigten. Im Placebo-Arm wurden 234 gastrointestinale Symptome bei den männlichen Patienten festgestellt. Hiervon waren alle dem Schweregrad ≤ 2 zuzuordnen. 85 gastrointestinale Symptome bei den männlichen Patienten wurden während der 300 mg täglich in der AR101-Gruppe festgestellt, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. In der Placebo-Gruppe zeigten sich 4 gastrointestinale Symptome, welche jeweils bei einem Schweregrad ≤ 2 lagen.

Tabelle 4-3007: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		119	66			
	Ja	108 (90,76)	40 (60,61)	0,3015 (0,1812-0,4218)	6,3818 (2,8882-14,1015)	1,4975 (1,2226-1,8341)
	Nein	11 (9,24)	26 (39,39)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3007 ist der Anteil der weiblichen Patienten dargestellt, welcher mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC007 aufwies. 90,76 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 60,61 %.

Tabelle 4-3008: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		218	102			
	Ja	188 (86,24)	56 (54,9)	0,3134 (0,2133-0,4134)	5,1476 (2,9751-8,9066)	1,5708 (1,3072-1,8875)
	Nein	30 (13,76)	46 (45,1)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3008 zeigt den Anteil der männlichen Patienten aufgezeigt, welcher mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC007 aufzeigt. Aus der AR101-Gruppe zeigten 86,24 % der männlichen Patienten mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe waren es 54,9 %.

Tabelle 4-3009: Gastrointestinale Symptome (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	5,524	3,523-8,663	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,387	0,864-2,226	0,1757
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-3009 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,1757).

Tabelle 4-3010: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, initiale Aufdosierung		119	66			
	Ja	49 (41,18)	6 (9,09)	0,3209 (0,1834-0,4583)	7 (2,8031-17,4805)	4,5294 (2,0504-10,0057)
	Nein	70 (58,82)	60 (90,91)			
	p*	<0,0001		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

In der Tabelle 4-3010 wird der Anteil der weiblichen Patienten gezeigt, bei welchem mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe zeigten 41,18 % der Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe war der Anteil bei 9,09 %.

Tabelle 4-3011: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, initiale Aufdosierung		218	102			
	Ja	75 (34,4)	16 (15,69)	0,1872 (0,0811-0,2932)	2,8191 (1,5435-5,1488)	2,1932 (1,3493-3,5651)
	Nein	143 (65,6)	86 (84,31)			
	p*	0,0005		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3011 stellt den Anteil der männlichen Patienten dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 aufwies. 34,4 % der Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in dieser Phase. In der Placebo-Gruppe war der Wert bei 15,69 %.

Tabelle 4-3012: Gastrointestinale Symptome während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,884	2,354-6,406	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,121	0,743-1,691	0,5876

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3012 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Aufdosierung in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,5876).

Tabelle 4-3013: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Dosissteigerung		119	66			
	Ja	104 (87,39)	37 (56,06)	0,3133 (0,1853-0,4414)	5,4342 (2,6252-11,2488)	1,5589 (1,2458-1,9508)
	Nein	15 (12,61)	29 (43,94)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3013 wird der Anteil der weiblichen Patienten dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 aufzeigte. 87,39 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der weiblichen Patienten bei 56,06 %.

Tabelle 4-3014: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Dosissteigerung		218	102			
	Ja	178 (81,65)	52 (50,98)	0,3067 (0,201-0,4124)	4,2788 (2,549-7,1827)	1,6016 (1,3107-1,9571)
	Nein	40 (18,35)	50 (49,02)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3014 zeigt den Anteil der männlichen Patienten auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 aufwies. Im AR101-Arm zeigten 81,65 % der männlichen Patienten

mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome auf, in der Placebo-Gruppe waren es 50,98 %.

Tabelle 4-3015: Gastrointestinale Symptome während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,642	3,046-7,074	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,379	0,886-2,148	0,1546
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-3015 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,1546).

Tabelle 4-3016: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen während der 300 mg täglich der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, 300 mg täglich		119	66			
	Ja	22 (18,49)	6 (9,09)	0,094 (-0,0138-0,2018)	2,268 (0,8698-5,9138)	2,0336 (0,8682-4,7632)
	Nein	97 (81,51)	60 (90,91)			
	p*	0,0876		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Die Tabelle 4-3016 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 aufwies. Bei 18,49 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 9,09 %. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-3017: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen während der 300 mg täglich der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, 300 mg täglich		218	102			
	Ja	34 (15,6)	4 (3,92)	0,1167 (0,0407-0,1928)	4,5272 (1,5612-13,1277)	3,9771 (1,45-10,9084)
	Nein	184 (84,4)	98 (96,08)			
	p*	0,0026		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3017 wird der Anteil der männlichen Patienten dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 aufwies. Bei 15,6 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 3,92 %.

Tabelle 4-3018: Gastrointestinale Symptome während der 300 mg täglich aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,199	1,586-6,453	0,0012
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,383	0,812-2,356	0,233

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3018 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Erhaltungsphase bezüglich der gastrointestinalen Symptome. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,233).

Tabelle 4-3019: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	2 (2,2)	0 (0)	171 (6,9)	65 (43,9)	3 (4,2)	5 (55,6)	176 (6,7)	70 (42,4)
Behandlungs-bedingt	90 (97,8)	8 (100)	2292 (93,1)	83 (56,1)	69 (95,8)	4 (44,4)	2451 (93,3)	95 (57,6)
TOTAL	92 (100)	8 (100)	2463 (100)	148 (100)	72 (100)	9 (100)	2627 (100)	165 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-3019 ist die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden 92 gastrointestinale Symptome beobachtet, 97,8 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe waren 8 derartige Symptome vorhanden, wovon alle behandlungsbedingt waren. Während der Dosissteigerung zeigten sich 2463 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm, hiervon waren 93,1 % behandlungsbedingt. 148 gastrointestinale Symptome traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 56,1 % behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 72 gastrointestinale Symptome beobachtet, 95,8 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 9 dieser Symptome beobachtet, 44,4 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3020: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	8 (5,6)	7 (29,2)	349 (14,4)	75 (32,1)	17 (20)	3 (75)	374 (14,2)	85 (32,4)
Behandlungs-bedingt	134 (94,4)	17 (70,8)	2067 (85,6)	159 (67,9)	68 (80)	1 (25)	2269 (85,8)	177 (67,6)
TOTAL	142 (100)	24 (100)	2416 (100)	234 (100)	85 (100)	4 (100)	2643 (100)	262 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-3020 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007 auf. Während der initialen Aufdosierung wurden 142 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm festgestellt, 94,4 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe lagen 24 vor, davon 70,8 % behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 2416 gastrointestinale Symptome in der AR101-Gruppe, hiervon waren 85,6 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm zeigten sich

234 gastrointestinale Symptome in dieser Phase, 67,9 % behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 85 gastrointestinale Symptome in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 80 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 4 gastrointestinale Symptome beobachtet, davon 25 % behandlungsbedingt.

In beiden Behandlungsarmen wurden keine schwerwiegenden gastrointestinalen Symptome nachgewiesen.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-3021: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den Patienten mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	107 (92,2)	17 (100)	2468 (95,3)	175 (98,9)	66 (98,5)	4 (100)	2641 (95,3)	196 (99)
Grad 2	9 (7,8)	0 (0)	116 (4,5)	2 (1,1)	1 (1,5)	0 (0)	126 (4,5)	2 (1)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	5 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (0,2)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	116 (100)	17 (100)	2584 (99,8)	177 (100)	67 (100)	4 (100)	2767 (99,8)	198 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	5 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (0,2)	0 (0)
TOTAL	116 (100)	17 (100)	2589 (100)	177 (100)	67 (100)	4 (100)	2772 (100)	198 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-3021 ist die Anzahl der gastrointestinalen Symptome bei den Patienten aus der Studie ARC007 mit Asthma dargestellt. In der initialen Aufdosierung wurden in der AR101-Gruppe 116 gastrointestinale Symptome bei den Patienten mit Asthma beobachtet, wobei alle den Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe wurden 17 gastrointestinale Symptome festgestellt, welche ebenfalls den Schweregrad ≤ 2 aufwiesen. In der Dosissteigerungsphase wurde 2589 gastrointestinale Symptome bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 5 den Schweregrad 3 zeigten. In der Placebo-Gruppe wurden in dieser Phase 177 gastrointestinale Symptome bei den Patienten mit Asthma festgestellt, alle mit dem Schweregrad von ≤ 2. 67 gastrointestinale Symptome zeigten die Patienten mit Asthma mit dem Schweregrad ≤ 2 während der 300 mg täglich in der AR101-Gruppe auf. In der Placebo-Gruppe wurden 4 gastrointestinale Symptome bei den Patienten mit Asthma mit dem Schweregrad ≤ 2 nachgewiesen.

Tabelle 4-3022: Anzahl der als gastrointestinalen Symptome eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	114 (96,6)	14 (93,3)	2106 (92)	189 (92,2)	86 (95,6)	7 (77,8)	2306 (92,3)	210 (91,7)
Grad 2	4 (3,4)	1 (6,7)	181 (7,9)	16 (7,8)	4 (4,4)	2 (22,2)	189 (7,6)	19 (8,3)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	3 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	118 (100)	15 (100)	2287 (99,9)	205 (100)	90 (100)	9 (100)	2495 (99,9)	229 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	3 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0,1)	0 (0)
TOTAL	118 (100)	15 (100)	2290 (100)	205 (100)	90 (100)	9 (100)	2498 (100)	229 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-3022 zeigt die Anzahl der gastrointestinalen Symptome bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC007 auf. Während der initialen Aufdosierung konnten in der AR101-Gruppe insgesamt 118 gastrointestinale Symptome bei den Patienten ohne Asthma nachgewiesen werden, wobei all diese den Schweregrad ≤ 2 aufwiesen. In der Placebo-Gruppe waren es 15 gastrointestinale Symptome mit dem Schweregrad von ≤ 2. In der Dosissteigerungsphase wurden bei 2290 gastrointestinale Symptome bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon 3 einen Schweregrad von 3 zeigten. Im Placebo-Arm wurden 205 gastrointestinale Symptome festgestellt. Hiervon waren alle dem Schweregrad ≤ 2 zuzuordnen. 90 gastrointestinale Symptome bei den Patienten ohne Asthma wurden während der 300 mg täglich in der AR101-Gruppe festgestellt, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. Im Placebo-Arm wurden 9 gastrointestinale Symptome in dieser Phase festgestellt, welche jeweils bei einem Schweregrad ≤ 2 hatten.

Tabelle 4-3023: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		176	77			
	Ja	156 (88,64)	44 (57,14)	0,3149 (0,206-0,4239)	5,85 (3,0589-11,1879)	1,5511 (1,2693-1,8956)
	Nein	20 (11,36)	33 (42,86)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3023 ist der Anteil der Patienten mit Asthma, welcher mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC007 aufwies, aufgezeigt. 88,64 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 57,14 %.

Tabelle 4-3024: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, gesamte Studie		161	91			
	Ja	140 (86,96)	52 (57,14)	0,2981 (0,1887-0,4076)	5 (2,6933-9,2822)	1,5217 (1,2613-1,836)
	Nein	21 (13,04)	39 (42,86)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3024 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma auf, welcher mind. ein Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC007 aufwies. Aus der AR101-Gruppe waren es 86,96 % der Patienten ohne Asthma mit mind. einem Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 57,14 %.

Tabelle 4-3025: Gastrointestinale Symptome (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	5,391	3,445-8,438	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0,929	0,594-1,453	0,7472
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-3025 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,7472).

Tabelle 4-3026: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, initiale Aufdosierung		176	77			
	Ja	68 (38,64)	12 (15,58)	0,2305 (0,106- 0,355)	3,4105 (1,7166- 6,7758)	2,4792 (1,4272- 4,3064)
	Nein	108 (61,36)	65 (84,42)			
	p*	0,0003		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

In der Tabelle 4-3026 wird der Anteil der Patienten mit Asthma gezeigt, bei welchem mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe zeigten 38,64 % der Patienten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe war der Anteil bei 15,58 %.

Tabelle 4-3027: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, initiale Aufdosierung		161	91			
	Ja	56 (34,78)	10 (10,99)	0,2379 (0,1249-0,351)	4,32 (2,0764-8,988)	3,1652 (1,6996-5,8947)
	Nein	105 (65,22)	81 (89,01)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3027 stellt den Anteil der Patienten ohne Asthma dar, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 aufwies. 34,78 % der Patienten aus dem AR101-Arm zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in dieser Phase auf. In der Placebo-Gruppe war dieser Wert bei 10,99 %.

Tabelle 4-3028: Gastrointestinale Symptome während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,821	2,316-6,303	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0,809	0,543-1,204	0,2958

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3028 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der initialen Aufdosierung in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,2958).

Tabelle 4-3029: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Dosissteigerung		176	77			
	Ja	148 (84,09)	41 (53,25)	0,3084 (0,192-0,4249)	4,6411 (2,5396-8,4817)	1,5793 (1,2687-1,9658)
	Nein	28 (15,91)	36 (46,75)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3029 wird der Anteil der Patienten mit Asthma dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 aufzeigte. 84,09 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 53,25 %.

Tabelle 4-3030: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen in der Dosissteigerung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Gastrointestinale Symptome, Dosissteigerung		161	91			
	Ja	134 (83,23)	48 (52,75)	0,3048 (0,1897-0,42)	4,446 (2,4809-7,9674)	1,5779 (1,2836-1,9397)
	Nein	27 (16,77)	43 (47,25)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3030 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma auf, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 aufwies. Im AR101-Arm zeigten 83,23 % der Patienten ohne Asthma mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome auf, in der Placebo-Gruppe waren es 52,75 %.

Tabelle 4-3031: Gastrointestinale Symptome während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,539	2,985-6,904	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0,958	0,63-1,457	0,842
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-3031 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,842).

Tabelle 4-3032: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen während der 300 mg täglich der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101	Placebo	ARR	OR	RR
		n/N (%)	n/N (%)	[95 % KI]	[95 % KI]***	[95 % KI]***
				p-Wert**		
Gastrointestinale Symptome, 300 mg täglich		176	77			
	Ja	27 (15,34)	4 (5,19)	0,1015 (0,0137-0,1893)	3,307 (1,1155-9,8042)	2,9531 (1,0699-8,1516)
	Nein	149 (84,66)	73 (94,81)			
	p*	0,0235		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Die Tabelle 4-3032 zeigt den Anteil der Patienten mit Asthma, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 aufwies. Bei 15,34 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 5,19 %.

Tabelle 4-3033: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einem UE mit gastrointestinalen Symptomen während der 300 mg täglich der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101	Placebo	ARR	OR	RR
		n/N (%)	n/N (%)	[95 % KI]	[95 % KI]***	[95 % KI]***
				p-Wert**		
Gastrointestinale Symptome, 300 mg täglich		161	91			
	Ja	29 (18,01)	6 (6,59)	0,1142 (0,0253-0,2031)	3,1124 (1,2399-7,8124)	2,7319 (1,1787-6,3319)
	Nein	132 (81,99)	85 (93,41)			
	p*	0,0118		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3033 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma dargestellt, welcher mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 aufwies. Bei 18,01 % der Patienten aus dem AR101-Arm ohne Asthma zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis bezüglich gastrointestinaler Symptome. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 6,59 %.

Tabelle 4-3034: Gastrointestinale Symptome während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,192	1,582-6,44	0,0012
Asthma Nein vs. Ja	1,224	0,724-2,07	0,4497

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3034 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der 300 mg täglich bezüglich der gastrointestinalen Symptome. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen beobachtet werden (p = 0,4497).

Tabelle 4-3035: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC004 (Studie ARC007)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	5 (4,3)	3 (17,6)	326 (12,6)	70 (39,5)	18 (26,9)	3 (75)	349 (12,6)	76 (38,4)
Behandlungs-bedingt	111 (95,7)	14 (82,4)	2263 (87,4)	107 (60,5)	49 (73,1)	1 (25)	2423 (87,4)	122 (61,6)
TOTAL	116 (100)	17 (100)	2589 (100)	177 (100)	67 (100)	4 (100)	2772 (100)	198 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-3035 ist die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome aus der Studie ARC007 bei den Patienten mit Asthma aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden 116 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm beobachtet, 95,7 % davon behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe waren 17 gastrointestinale Symptome vorhanden, wovon 82,4 % behandlungsbedingt waren. Während der Dosissteigerung zeigten sich 2589 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm, hiervon waren 87,4 % behandlungsbedingt. 177 gastrointestinale Symptome traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 60,5 % behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 67 gastrointestinale Symptome beobachtet, 73,1 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 4 dieser Symptome beobachtet, 25 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3036: Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome bei den Patienten ohne Asthma (Studie ARC007)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	5 (4,2)	4 (26,7)	194 (8,5)	70 (34,1)	2 (2,2)	5 (55,6)	201 (8)	79 (34,5)
Behandlungs-bedingt	113 (95,8)	11 (73,3)	2096 (91,5)	135 (65,9)	88 (97,8)	4 (44,4)	2297 (92)	150 (65,5)
TOTAL	118 (100)	15 (100)	2290 (100)	205 (100)	90 (100)	9 (100)	2498 (100)	229 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-3036 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten gastrointestinalen Symptome aus der Studie ARC007 bei den Patienten ohne Asthma auf. Während der initialen Aufdosierung wurden 118 gastrointestinale Symptome im AR101-Arm festgestellt, 95,8 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe lagen 15 vor, 73,3 % waren behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 2290 gastrointestinale Symptome in der AR101-Gruppe, hiervon waren 91,5 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm zeigten sich

205 gastrointestinale Symptome in dieser Phase, 65,9 % behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 90 gastrointestinale Symptome in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 97,8 % behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 9 gastrointestinale Symptome beobachtet, davon 44,4 % behandlungsbedingt.

Es zeigten sich in beiden Behandlungsarmen keine schwerwiegenden gastrointestinalen Symptome.

Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003

→Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)

Tabelle 4-3037: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten zwischen 4 – 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 – 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Ja	1 (100)	1 (100)	44 (100)	27 (100)	25 (100)	20 (100)	70 (100)	48 (100)
TOTAL	1 (100)	1 (100)	44 (100)	27 (100)	25 (100)	20 (100)	70 (100)	48 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3037 zeigt die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten zwischen 4 – 11 Jahren aus der Studie ARC003. Während der initialen Aufdosierung konnte im AR101-Arm insgesamt 1 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren festgestellt werden. In der Placebo-Gruppe wurde ebenfalls eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen beobachtet. In der Dosissteigerungsphase wurden 44 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe nachgewiesen. Im Placebo-Arm wurden 27 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen festgestellt. 25 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen zeigten sich bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe. 20 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet.

Tabelle 4-3038: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten zwischen 12 – 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Ja	-	-	24 (100)	3 (100)	12 (100)	5 (100)	36 (100)	8 (100)
TOTAL	-	-	24 (100)	3 (100)	12 (100)	5 (100)	36 (100)	8 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3038 stellt die Anzahl der versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC003 dar. In der Dosissteigerungsphase wurden 24 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet im Placebo-Arm wurden 3 festgestellt. 12 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen zeigten sich bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe. 5 wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet.

Tabelle 4-3039: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamte Studie		238	89			
	Ja	52 (21,85)	32 (35,96)	-0,1411 (-0,2475- -0,0347)	0,498 (0,2928- 0,8469)	0,6077 (0,421- 0,877)
	Nein	186 (78,15)	57 (64,04)			
	p*	0,0094		0,4384		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3039 ist der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003 aufwies, dargestellt. 21,85 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003,

78,15 % der Patienten zeigten keine in dieser Phase. In der Placebo-Gruppe zeigten 35,96 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen auf. Das relative Risiko wurde im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im AR101-Arm, welche mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen aufwiesen, statistisch signifikant um 39,23 % reduziert (95 %- KI = [0,421; 0,877]).

Tabelle 4-3040: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamte Studie		134	35			
	Ja	25 (18,66)	8 (22,86)	-0,042 (-0,1895-0,1055)	0,7741 (0,3145-1,9054)	0,8162 (0,4038-1,65)
	Nein	109 (81,34)	27 (77,14)			
	p*	0,5767		0,1029		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3040 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgezeigt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003 nachwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 18,66 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, in der Placebo-Gruppe waren es 22,86 %. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-3041: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,56	0,356-0,882	0,0124
Alter 12-17 vs. 4-11	0,728	0,461-1,15	0,174

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3041 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,174).

Tabelle 4-3042: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, initiale Aufdosierung		238	89			
	Ja	1 (0,42)	1 (1,12)	-0,007 (-0,026-0,012)	0,3713 (0,023-6,0006)	0,3739 (0,0236-5,9148)
	Nein	237 (99,58)	88 (98,88)			
	p*	0,4709		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3042 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren gezeigt, bei welchem mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 beobachtet wurde. Sowohl aus der AR101-Gruppe als auch aus der Placebo-Gruppe zeigte je ein Patient zwischen 4 - 11 Jahren mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen. Zwischen diesen Gruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Bei den Patienten zwischen 12 – 17 Jahren lag in dieser Phase keine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen vor.

Tabelle 4-3043: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,371	0,023-6	0,4853
Alter 12-17 vs. 4-11	<0,001	<0,001->999,999	0,9512

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3043 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der initialen Aufdosierung in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,9512).

Tabelle 4-3044: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		238	89			
	Ja	36 (15,13)	22 (24,72)	-0,0959 (-0,189- -0,0029)	0,5428 (0,2984- 0,987)	0,6119 (0,382- 0,9802)
	Nein	202 (84,87)	67 (75,28)			
	p*	0,0433		0,1548		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3044 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. 15,13 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 24,72 %. Zwischen den beiden Behandlungsarmen lag das relative Risiko bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welche versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufwiesen, statistisch signifikant bei 38,81 % (95 %- KI = [0,382; 0,9802]).

Tabelle 4-3045: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		134	35			
	Ja	18 (13,43)	3 (8,57)	0,0486 (-0,0741- 0,1713)	1,6552 (0,4586- 5,9732)	1,5672 (0,4892- 5,0204)
	Nein	116 (86,57)	32 (91,43)			
	p*	0,572		0,006		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3045 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren auf, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufwies. 13,43 % der Patienten aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen auf, in der Placebo-Gruppe waren es 8,57 %. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-3046: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,691	0,408-1,171	0,1699
Alter 12-17 vs. 4-11	0,674	0,393-1,157	0,1524
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-3046 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen festgestellt werden (p = 0,1524).

Tabelle 4-3047: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Erhaltungsphase		238	89			
	Ja	22 (9,24)	19 (21,35)	-0,121 (-0,2017- -0,0404)	0,3752 (0,1919- 0,7336)	0,433 (0,2465- 0,7607)
	Nein	216 (90,76)	70 (78,65)			
	p*	0,0033		0,2763		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-3047 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Bei 9,24 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten sich mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 21,35 %. Das relative Risiko lag zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welche

versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufwiesen, statistisch signifikant bei 56,7 % (95 %- KI = [0,2465; 0,7607]).

Tabelle 4-3048: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Erhaltungsphase		134	35			
	Ja	10 (7,46)	5 (14,29)	-0,0682 (-0,174-0,0376)	0,4839 (0,1539-1,5208)	0,5224 (0,1908-1,4299)
	Nein	124 (92,54)	30 (85,71)			
	p*	0,1995		0,1314		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3048 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Bei 7,46 % der Patienten aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren zeigten sich mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 14,29 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt war hierbei zu erkennen.

Tabelle 4-3049: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,401	0,225-0,713	0,0019
Alter 12-17 vs. 4-11	0,723	0,385-1,358	0,3136

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3049 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Erhaltungsphase bezüglich der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,3136).

Es lagen in beiden Behandlungsgruppen keine schwerwiegenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen vor.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-3050: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Ja	0 (0)	1 (100)	34 (100)	11 (100)	14 (100)	11 (100)	48 (100)	23 (100)
TOTAL	0 (0)	1 (100)	34 (100)	11 (100)	14 (100)	11 (100)	48 (100)	23 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3050 zeigt die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC003. Während der initialen Aufdosierung wurde in der Placebo-Gruppe eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in dieser Phase beobachtet. In der Dosissteigerungsphase wurden 34 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe beobachtet. Im Placebo-Arm waren es 11 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. 14 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen zeigten sich bei den weiblichen Patienten während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe, 11 wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet.

Tabelle 4-3051: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Ja	1 (100)	0 (0)	34 (100)	19 (100)	23 (100)	14 (100)	58 (100)	33 (100)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	34 (100)	19 (100)	23 (100)	14 (100)	58 (100)	33 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3051 wird die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC003 dargestellt. Während der initialen Aufdosierung konnte im AR101-Arm 1 versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen bei den männlichen Patienten festgestellt werden. In der Placebo-Gruppe wurden keine festgestellt. In der Dosissteigerungsphase wurden 34 versehentliche

Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe beobachtet. Im Placebo-Arm wurden 19 nachgewiesen. 23 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen zeigten sich bei den männlichen Patienten während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe, 14 waren es in der Placebo-Gruppe in dieser Phase.

Tabelle 4-3052: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamte Studie		164	48			
	Ja	36 (21,95)	18 (37,5)	-0,1555 (-0,2956- -0,0153)	0,4688 (0,2348- 0,936)	0,5854 (0,3675- 0,9324)
	Nein	128 (78,05)	30 (62,5)			
	p*	0,0297		0,5285		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3052 ist der Anteil der Patienten, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003 aufwies, dargestellt. 21,95 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003 In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der weiblichen Patienten bei 37,5 %. Das relative Risiko lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den weiblichen Patienten im AR101-Arm, welche versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen aufwiesen, statistisch signifikant bei 41,46 % (95 %- KI = [0,3675; 0,9324]).

Tabelle 4-3053: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamte Studie		208	76			
	Ja	41 (19,71)	22 (28,95)	-0,0924 (-0,2015-0,0168)	0,6026 (0,33-1,1003)	0,6809 (0,4357-1,0641)
	Nein	167 (80,29)	54 (71,05)			
	p*	0,0972		0,1704		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3053 zeigt den Anteil der männlichen Patienten, welcher versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003 nachwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 19,71 % der männlichen Patienten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, die weiteren 80,29 % der männlichen Patienten zeigten diese nicht. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der männlichen Patienten mit versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei 28,95 %. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3054: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,541	0,344-0,852	0,008
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,236	0,811-1,882	0,3245

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3054 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,3245).

Tabelle 4-3055: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, initiale Aufdosierung		48	164			
	Ja	1 (2,08)	0 (0)	0,0208 (-0,0012-0,0429)	-	10,102 (0,418-244,09)
	Nein	47 (97,92)	164 (100)			
	p*	0,2264		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3055 wird der Anteil der weiblichen Patienten gezeigt, bei welchem mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe zeigte eine weibliche Patientin sowie aus der Placebo-Gruppe keine weibliche Patientin mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen. Zwischen den Behandlungsgruppen konnte kein statistisch signifikanter Effekt nachgewiesen werden.

Tabelle 4-3056: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, initiale Aufdosierung		208	76			
	Ja	1 (0,48)	0 (0)	0,0048 (-0,0108-0,0204)	-	1,105 (0,045-26,836)
	Nein	207 (99,52)	76 (100)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3056 zeigt den Anteil der männlichen Patienten auf, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 aufwies. Ein männlicher Patient aus der AR101-Gruppe sowie kein männlicher Patient aus der Placebo-Gruppe wiesen mind. eine versehentliche Exposition mit

Nahrungsmittelallergenen auf. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt beobachtet werden.

Tabelle 4-3057: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,325	0,02-5,262	0,429
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,42	0,088-22,977	0,8051
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3057 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Aufdosierung bezüglich der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen an. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen hierbei nachgewiesen werden (p = 0,8051).

Tabelle 4-3058: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		164	48			
	Ja	27 (16,46)	9 (18,75)	-0,0229 (-0,1436- 0,0979)	0,854 (0,3709- 1,9665)	0,878 (0,4438- 1,7373)
	Nein	137 (83,54)	39 (81,25)			
	p*	0,7106		0,0375		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-3058 wird der Anteil der weiblichen Patienten dargestellt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. 16,46 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 18,75 %. Zwischen den beiden Behandlungsarmen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3059: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		208	76			
	Ja	27 (12,98)	16 (21,05)	-0,0807 (-0,1749-0,0134)	0,5594 (0,2823-1,1084)	0,6166 (0,3523-1,0792)
	Nein	181 (87,02)	60 (78,95)			
	p*	0,0929		0,1062		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die

Tabelle 4-3059 stellt den Anteil der männlichen Patienten dar, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufwies. 12,98 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm zeigten versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen auf, in der Placebo-Gruppe waren es 21,05 % der männlichen Patienten. Der Behandlungseffekt zwischen den Gruppen zeigte sich statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-3060: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,666	0,394-1,128	0,1305
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,168	0,719-1,897	0,531
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-3060 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten Jahren während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0531).

Tabelle 4-3061: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Erhaltungsphase		164	48			
	Ja	13 (7,93)	11 (22,92)	-0,1499 (-0,2518- -0,048)	0,2896 (0,1201- 0,698)	0,3459 (0,1657- 0,7219)
	Nein	151 (92,07)	37 (77,08)			
	p*	0,0039		0,4994		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3061 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Bei 7,93 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003, 92,07 % zeigten keine in dieser Phase an. In der Placebo-Gruppe wies 22,92 % der weiblichen Patienten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase auf. Das relative Risiko im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag bei den weiblichen Patienten im AR101-Arm, welche versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen aufzeigten, statistisch signifikant bei 65,41 % (95 %- KI = [0,1657; 0,7219]).

Tabelle 4-3062: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Erhaltungsphase		208	76			
	Ja	19 (9,13)	13 (17,11)	-0,0797 (-0,1628- 0,0034)	0,4872 (0,2276- 1,0427)	0,534 (0,2775- 1,0278)
	Nein	189 (90,87)	63 (82,89)			
	p*	0,06		0,0883		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3062 wird der Anteil der männlichen Patienten dargestellt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Bei 9,13% der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm zeigte sich mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 17,11 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3063: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,391	0,22-0,695	0,0014
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,052	0,596-1,859	0,8609
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3063 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Erhaltungsphase bezüglich der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8609).

In beiden Behandlungsgruppen wurden keine schwerwiegenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen festgestellt.

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-3064: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten aus Nordamerika aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Nordamerika	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Ja	1 (100)	1 (100)	61 (100)	20 (100)	28 (100)	16 (100)	90 (100)	37 (100)
TOTAL	1 (100)	1 (100)	61 (100)	20 (100)	28 (100)	16 (100)	90 (100)	37 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3064 zeigt die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten aus Nordamerika aus der Studie ARC003. Während der initialen Aufdosierung konnte in der AR101-Gruppe eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten aus Nordamerika festgestellt werden. In der Placebo-Gruppe wurde ebenfalls eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen beobachtet. In der Dosissteigerungsphase wurden 61 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten aus Nordamerika in der AR101-

Gruppe beobachtet. Im Placebo-Arm waren hier 20 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen zu beobachten. 28 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen zeigten sich bei den Patienten aus Nordamerika während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe, 16 wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet.

Tabelle 4-3065: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten aus Europa aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Europa	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Ja	0 (0)	0 (0)	7 (100)	10 (100)	9 (100)	9 (100)	16 (100)	19 (100)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	7 (100)	10 (100)	9 (100)	9 (100)	16 (100)	19 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3065 zeigt die Anzahl der versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten aus Europa aus der Studie ARC003. In der Dosissteigerungsphase wurden 7 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten aus Europa in der AR101-Gruppe beobachtet. Im Placebo-Arm wurden 10 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen festgestellt. 9 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen zeigten sich bei den Patienten aus Europa während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe. 9 waren es auch in der Placebo-Gruppe in dieser Phase.

Tabelle 4-3066: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamte Studie		302	100			
	Ja	64 (21,19)	28 (28)	-0,0681 (-0,1631-0,0269)	0,6915 (0,4126-1,159)	0,7569 (0,5164-1,1092)
	Nein	238 (78,81)	72 (72)			
	p*	0,1601		0,0604		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen

Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3066 ist der Anteil der Patienten aus Nordamerika dargestellt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003 aufwies. 21,19 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 28 %. Der Behandlungseffekt zwischen diese beiden Gruppen stellte sich als statistisch nicht signifikant heraus.

Tabelle 4-3067: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamte Studie		70	24			
	Ja	13 (18,57)	12 (50)	-0,3143 (-0,5191- -0,1094)	0,2281 (0,0838- 0,6209)	0,3714 (0,1972- 0,6995)
	Nein	57 (81,43)	12 (50)			
	p*	0,0026		0,932		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3067 wird der Anteil der Patienten aus Europa aufgezeigt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003 aufwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 18,57 % der Patienten aus Europa mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, die weiteren 81,43 % zeigten diese nicht auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten aus Europa, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen aufwies, bei genau 50 %. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen lag bei den Patienten aus Europa, welche versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen aufzeigten, das relative Risiko im AR101-Arm statistisch signifikant bei 62,86 % (95 %- KI = [0,1972; 0,6995]).

Tabelle 4-3068: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,548	0,349-0,862	0,0093
Region Europa vs. Nordamerika	1,219	0,727-2,045	0,4525

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3068 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen auf. Es konnte zwischen diesen Patientengruppen kein signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden (p = 0,4525).

Tabelle 4-3069: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, initiale Aufdosierung		302	100			
	Ja	1 (0,33)	1 (1)	-0,0067 (-0,0226-0,0092)	0,3289 (0,0204-5,3074)	0,3311 (0,0209-5,2452)
	Nein	301 (99,67)	99 (99)			
	p*	0,4361		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3069 wird der Anteil der Patienten aus Nordamerika gezeigt, bei welchem mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 beobachtet wurde. Aus der AR101-Gruppe zeigte ein Patient sowie aus der Placebo-Gruppe ein Patient aus Nordamerika mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden. Bei den Patienten aus Europa lagen in dieser Phase keine versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen vor.

Tabelle 4-3070: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,329	0,02-5,307	0,4332
Region Europa vs. Nordamerika	<0,001	<0,001->999,999	0,9633

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3070 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa während der initialen Aufdosierung in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9633).

Tabelle 4-3071: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		302	100			
	Ja	48 (15,89)	17 (17)	-0,0111 (-0,0943-0,0722)	0,9226 (0,5033-1,6915)	0,9349 (0,5643-1,5489)
	Nein	254 (84,11)	83 (83)			
	p*	0,7946		0,0024		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3071 wird der Anteil der Patienten aus Nordamerika dargestellt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. 15,89 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 17 %. Zwischen den beiden Behandlungsarmen lag kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Tabelle 4-3072: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		70	24			
	Ja	6 (8,57)	8 (33,33)	-0,2476 (-0,4127--0,0826)	0,1875 (0,0569-0,6175)	0,2571 (0,0993-0,6659)
	Nein	64 (91,43)	16 (66,67)			
	p*	0,0066		0,8472		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3072 stellt den Anteil der Patienten aus Europa dar, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. 8,57 % der Patienten aus dem AR101-Arm aus Europa

zeigten während der Dosissteigerung mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen auf, 91,43 % wiesen keine nach. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten aus Europa mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen bei 3,33 %. Das relative Risiko bei den Patienten aus Europa, welche eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufwiesen, lag zwischen den beiden Behandlungsgruppen statistisch signifikant bei 74,29 % (95 %- KI = [0,0993; 0,6659]).

Tabelle 4-3073: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,672	0,397-1,136	0,1377
Region Europa vs. Nordamerika	0,904	0,483-1,695	0,7539
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-3073 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,7539).

Tabelle 4-3074: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Erhaltungsphase		302	100			
	Ja	24 (7,95)	16 (16)	-0,0805 (-0,1482- -0,0128)	0,4532 (0,2301- 0,8929)	0,4967 (0,2751- 0,8967)
	Nein	278 (92,05)	84 (84)			
	p*	0,0197		0,0576		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-3074 zeigt den Anteil der Patienten aus Nordamerika, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Bei 7,95 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 16 %. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag das relative Risiko bei den Patienten aus Nordamerika, welche eine

versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufwiesen, statistisch signifikant bei 50,33 % (95 %- KI = [0,2751; 0,8967]).

Tabelle 4-3075: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Erhaltungsphase		70	24			
	Ja	8 (11,43)	8 (33,33)	-0,219 (-0,3933- -0,0448)	0,2581 (0,0839- 0,7938)	0,3429 (0,1446- 0,813)
	Nein	62 (88,57)	16 (66,67)			
	p*	0,0246		0,7564		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3075 wird der Anteil der Patienten aus Europa dargestellt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Bei 11,43 % der Patienten aus dem AR101-Arm aus Europa zeigten sich mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, 88,57 % der Patienten zeigten keine. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten aus Europa, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen aufzeigte, bei 33,33 %. Das relative Risiko zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag bei den Patienten aus Europa, welche eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufwiesen, statistisch signifikant bei 65,71 % (95 %- KI = [0,1446; 0,813]).

Tabelle 4-3076: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,39	0,219-0,695	0,0014
Region Europa vs. Nordamerika	1,872	0,989-3,544	0,0541

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3076 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa während der Erhaltungsphase bezüglich der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt wurde zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen (p = 0,0541).

Es wurden keine schwerwiegenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen in beiden Behandlungsgruppen beobachtet.

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Tabelle 4-3077: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Nachbeobachtung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Ja	1 (100)	1 (100)	46 (100)	28 (100)	30 (100)	24 (100)	77 (100)	53 (100)
TOTAL	1 (100)	1 (100)	46 (100)	28 (100)	30 (100)	24 (100)	77 (100)	53 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3077 zeigt die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten aus der Studie ARC003 mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004. Während der initialen Aufdosierung konnte im AR101-Arm eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten mit Nachbeobachtung festgestellt werden. In der Placebo-Gruppe wurde ebenfalls eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen beobachtet. Während der Dosissteigerungsphase wurden 46 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten mit Nachbeobachtung in der AR101-Gruppe beobachtet. Im Placebo-Arm wurden 28 festgestellt. 30 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen zeigten sich bei den Patienten mit Nachbeobachtung während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe, 24 wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet.

Tabelle 4-3078: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Nachbeobachtung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Ja	0 (0)	0 (0)	22 (100)	2 (100)	7 (100)	1 (100)	29 (100)	3 (100)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	22 (100)	2 (100)	7 (100)	1 (100)	29 (100)	3 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3078 zeigt die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten aus der Studie ARC003 ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004. Während der Dosissteigerungsphase wurden 22 versehentliche

Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in der AR101-Gruppe beobachtet. Im Placebo-Arm wurden 2 festgestellt. 7 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen zeigten sich bei den Patienten ohne Nachbeobachtung während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe. Eine dieser Expositionen wurde in der Placebo-Gruppe in dieser Phase nachgewiesen.

Tabelle 4-3079: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen. gesamte Studie		259	105			
	Ja	54 (20,85)	37 (35,24)	-0,1439 (-0,2421- -0,0457)	0,4841 (0,2936- 0,7983)	0,5917 (0,4163- 0,8409)
	Nein	205 (79,15)	68 (64,76)			
	p*	0,0041		0,4542		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3079 ist der Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003 aufwies, dargestellt. 20,85 % der Patienten mit Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003, 79,15 % der Patienten zeigten keine in dieser Phase. In der Placebo-Gruppe wiesen 35,24 % der Patienten mit Nachbeobachtung mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen auf. Das relative Risiko lag im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei den Patienten mit Nachbeobachtung im AR101-Arm, welche versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen aufwiesen, statistisch signifikant bei 40,83 % (95 %- KI = [0,4163; 0,8409]).

Tabelle 4-3080: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen. gesamte Studie		113	19			
	Ja	23 (20,35)	3 (15,79)	0,0456 (-0,1476-0,2389)	1,363 (0,3658-5,0787)	1,2891 (0,4288-3,875)
	Nein	90 (79,65)	16 (84,21)			
	p*	0,7647		0,0433		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3080 wird der Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung aufgezeigt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003 nachwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 20,35 % der Patienten ohne Nachbeobachtung mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, die weiteren 79,65 % zeigten diese nicht auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen aufwies, bei 15,79 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-3081: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,566	0,358-0,894	0,0146
Alter 12-17 vs. 4-11	0,802	0,488-1,32	0,3859

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3081 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,3859).

Tabelle 4-3082: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, initialen Aufdosierung		259	105			
	Ja	1 (0,39)	1 (0,95)	-0,0057 (-0,0224-0,0111)	0,4031 (0,025-6,505)	0,4054 (0,0256-6,4215)
	Nein	258 (99,61)	104 (99,05)			
	p*	0,4943		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3082 wird der Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung gezeigt, bei welchem mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe zeigte ein Patient sowie aus der Placebo-Gruppe ein Patient mit Nachbeobachtung mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Bei den Patienten ohne Nachbeobachtung lagen in dieser Phase in keiner der beiden Behandlungsgruppen eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen vor.

Tabelle 4-3083: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,403	0,025-6,505	0,522
Alter 12-17 vs. 4-11	<0,001	<0,001->999,999	0,9584

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3083 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung während der Aufdosierung in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9584).

Tabelle 4-3084: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		259	105			
	Ja	36 (13,9)	23 (21,9)	-0,0801 (-0,1636-0,0035)	0,5756 (0,3219-1,0292)	0,6345 (0,396-1,0168)
	Nein	223 (86,1)	82 (78,1)			
	p*	0,0604		0,0736		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3084 wird der Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung dargestellt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. 13,9 % der Patienten mit Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 21,9 % der Patienten mit Nachbeobachtung. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3085: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		113	19			
	Ja	18 (15,93)	2 (10,53)	0,054 (-0,1202-0,2283)	1,6105 (0,342-7,5832)	1,5133 (0,3816-6,0011)
	Nein	95 (84,07)	17 (89,47)			
	p*	0,7367		0,0309		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3085 zeigt den Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung auf, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufwies. 15,93 % der Patienten aus dem AR101-Arm ohne Nachbeobachtung zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit

Nahrungsmittelallergenen auf, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 10,53 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-3086: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,674	0,396-1,147	0,1461
Alter 12-17 vs. 4-11	0,981	0,561-1,717	0,947
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-3086 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,947).

Tabelle 4-3087: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Erhaltungsphase		259	105			
	Ja	25 (9,65)	23 (21,9)	-0,1225 (-0,1992- -0,0458)	0,3809 (0,205- 0,7078)	0,4407 (0,2623- 0,7404)
	Nein	234 (90,35)	82 (78,1)			
	p*	0,0017		0,273		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-3087 zeigt den Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Bei 9,65 % der Patienten mit Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 21,9 %.

Tabelle 4-3088: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Erhaltungsphase		113	19			
	Ja	7 (6,19)	1 (5,26)	0,0093 (-0,1066-0,1253)	1,1887 (0,1379-10,246)	1,177 (0,1533-9,0351)
	Nein	106 (93,81)	18 (94,74)			
	p*	1		0,0465		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3088 wird der Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung dargestellt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Bei 6,19 % der Patienten aus dem AR101-Arm ohne Nachbeobachtung zeigte sich mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 5,26 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt war hierbei zu erkennen.

Tabelle 4-3089: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,427	0,239-0,764	0,0041
Alter 12-17 vs. 4-11	0,486	0,221-1,067	0,0723

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3089 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung während der Erhaltungsphase bezüglich der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0723).

Es wurden keine schwerwiegenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen in beiden Behandlungsarmen hier festgestellt.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-3090: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Ja	1 (100)	0 (0)	42 (100)	12 (100)	21 (100)	12 (100)	64 (100)	24 (100)
TOTAL	1 100)	0 (0)	42 (100)	12 (100)	21 (100)	12 (100)	64 (100)	24 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3090 zeigt die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003 an. Während der initialen Aufdosierung konnte im AR101-Arm eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten mit Asthma beobachtet werden. In der Dosissteigerungsphase wurden 42 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe beobachtet. Im Placebo-Arm wurden 12 festgestellt. 21 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen zeigten sich bei den Patienten mit Asthma während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe. 12 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet.

Tabelle 4-3091: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC003 bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Ja	0 (0)	1 (100)	26 (100)	18 (100)	16 (100)	13 (100)	42 (100)	32 (100)
TOTAL	0 (0)	1 100)	26 (100)	18 (100)	16 (100)	13 (100)	42 (100)	32 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3091 zeigt die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003. Während der initialen Aufdosierung konnte im Placebo-Arm eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten ohne Asthma festgestellt werden. In der

Dosissteigerungsphase wurden 26 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe beobachtet. Im Placebo-Arm wurden 18 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen festgestellt. 16 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen zeigten sich bei den Patienten ohne Asthma während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe, 13 wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase festgestellt.

Tabelle 4-3092: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamte Studie		198	65			
	Ja	45 (22,73)	19 (29,23)	-0,065 (-0,1853-0,0552)	0,7121 (0,3795-1,3362)	0,7775 (0,4922-1,2282)
	Nein	153 (77,27)	46 (70,77)			
	p*	0,289		0,0999		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3092 ist der Anteil der Patienten mit Asthma, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003 aufwies, gezeigt. 22,73 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe zeigten 29,23 % der Patienten mit Asthma diese auf. Zwischen den Behandlungsgruppen lag kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Tabelle 4-3093: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamte Studie		174	59			
	Ja	32 (18,39)	21 (35,59)	-0,172 (-0,2958- -0,0482)	0,4078 (0,2115- 0,7863)	0,5167 (0,3247- 0,8222)
	Nein	142 (81,61)	38 (64,41)			
	p*	0,0065		0,6264		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3093 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma aufgezeigt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003 nachwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 18,39 % der Patienten ohne Asthma versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen, die weiteren 82,76 % zeigten diese nicht auf. In der Placebo-Gruppe zeigten 37,29 % der Patienten ohne Asthma versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen an. Im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe, welche versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen aufwiesen, das relative Risiko statistisch signifikant bei 53,76 % (95 %- KI = [0,2907; 0,7355]).

Tabelle 4-3094: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,548	0,348-0,861	0,0091
Asthma Nein vs. Ja	0,911	0,599-1,385	0,6621

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3094 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,6621).

Tabelle 4-3095: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, initiale Aufdosierung		198	65			
	Ja	1 (0,51)	0 (0)	0,0051 (-0,0122-0,0223)	-	0,995 (0,041-24,131)
	Nein	197 (99,49)	65 (100)			
	p*	1		0,0003		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3095 wird der Anteil der Patienten mit Asthma gezeigt, bei welchem mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe zeigte ein Patient sowie aus der Placebo-Gruppe kein Patient mit Asthma mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen konnte kein statistisch signifikanter Effekt nachgewiesen werden.

Tabelle 4-3096: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, initiale Aufdosierung		59	174			
	Ja	1 (1,69)	0 (0)	0,0169 (-0,0024-0,0363)	-	8,75 (0,361-211,92)
	Nein	58 (98,31)	174 (100)			
	p*	0,2532		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3096 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma dargestellt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 aufwies. Ein Patient ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigte mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, in der

Placebo-Gruppe lagen keine bei den Patienten vor. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen konnte kein statistisch signifikanter Effekt nachgewiesen werden.

Tabelle 4-3097: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,332	0,021-5,346	0,4366
Asthma Nein vs. Ja	1,12	0,07-18,048	0,9361
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3097 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der Aufdosierung in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,9361).

Tabelle 4-3098: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		198	65			
	Ja	32 (16,16)	10 (15,38)	0,0078 (-0,0949- 0,1104)	1,0602 (0,4895- 2,2962)	1,0505 (0,5471- 2,0172)
	Nein	166 (83,84)	55 (84,62)			
	p*	0,882		0,0049		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-3098 wird der Anteil der Patienten mit Asthma dargestellt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufzeigte. 16,16 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 15,38 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Gruppen vor.

Tabelle 4-3099: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		174	59			
	Ja	22 (12,64)	15 (25,42)	-0,1278 (-0,2357- -0,0199)	0,4246 (0,2032- 0,8873)	0,4973 (0,2768- 0,8937)
	Nein	152 (87,36)	44 (74,58)			
	p*	0,0203		0,3625		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3099 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma auf, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 aufwies. 12,64 % der Patienten aus dem AR101-Arm ohne Asthma zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen auf, in der Placebo-Gruppe waren es 25,42 %.

Tabelle 4-3100: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,672	0,398-1,136	0,1382
Asthma Nein vs. Ja	0,991	0,611-1,606	0,9699

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3100 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der Dosissteigerungsphase hinsichtlich der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9699).

Tabelle 4-3101: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Erhaltungsphase		198	65			
	Ja	18 (9,09)	12 (18,46)	-0,0937 (-0,1828- -0,0046)	0,4417 (0,2- 0,9752)	0,4924 (0,2508- 0,9667)
	Nein	180 (90,91)	53 (81,54)			
	p*	0,0392		0,1578		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3101 zeigt den Anteil der Patienten mit Asthma, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Bei 9,09 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 18,46 %.

Tabelle 4-3102: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Erhaltungsphase		174	59			
	Ja	14 (8,05)	12 (20,34)	-0,1229 (-0,2159- -0,03)	0,3427 (0,1484- 0,7913)	0,3956 (0,1941- 0,8065)
	Nein	160 (91,95)	47 (79,66)			
	p*	0,0096		0,3209		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3102 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma dargestellt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 aufwies. Bei 8,05 % der Patienten aus dem AR101-Arm ohne Asthma zeigte sich mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, 91,95 % der

Patienten zeigten diese nicht. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen aufwies, bei 20,34 %.

Tabelle 4-3103: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,392	0,221-0,696	0,0014
Asthma Nein vs. Ja	0,969	0,551-1,702	0,9114
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3103 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der Erhaltungsphase bezüglich der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen beobachtet werden (p = 0,9114).

Es lagen keine schwerwiegenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen in beiden Behandlungsgruppen vor.

Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC004

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-3104: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC004 bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren

	Kohorte	
4 - 11 Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3a n/N (%)
Ja	9 (100)	8 (100)
TOTAL	9 (100)	8 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-3104 zeigt die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004. In der Kohorte 1 traten 9 versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten 4 - 11 Jahren auf, in der Kohorte 3A waren es 8.

Tabelle 4-3105: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC004 bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren

	Kohorte	
12 - 17	Kohorte 1	Kohorte 3a n/N (%)
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	n/N (%)	
Ja	8 (100)	2 (100)
TOTAL	8 (100)	2 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-3105 wird die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt. 8 versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen traten bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Kohorte 1 auf, 2 waren es in der Kohorte 3A.

Tabelle 4-3106: Anteil an Probanden 4 - 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC004

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen		63	22
	Ja	8 (12,7)	5 (22,7)
	Nein	55 (87,3)	17 (77,3)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-3106 zeigt den Anteil der Patienten 4 - 11 Jahren, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC004 aufwies. In der Kohorte 1 zeigten 12,7 % der Patienten 4 - 11 Jahren mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen an. 22,7 % waren es in der Kohorte 3A.

Tabelle 4-3107: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC004

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen		46	9
	Ja	7 (15,2)	2 (22,2)
	Nein	39 (84,8)	7 (77,8)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-3107 ist der Anteil an Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC0014 aufgeführt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen zeigte. 15,2 % der Patienten in der Kohorte 1 sowie 22,2 % der Patienten aus der Kohorte 3A wiesen diese auf.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-3108: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC004 bei den weiblichen Patienten

	Kohorte	
Weiblich Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3a n/N (%)
Ja	10 (100)	5 (100)
TOTAL	10 (100)	5 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-3108 zeigt die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004. In der Kohorte 1 traten 10 versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen bei den weiblichen Patienten auf, in der Kohorte 3A waren es 5.

Tabelle 4-3109: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC004 bei den männlichen Patienten

	Kohorte	
Männlich Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3a n/N (%)
Ja	7 (100)	5 (100)
TOTAL	7 (100)	5 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-3109 wird die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004 dargestellt. 7 versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen traten bei den männlichen Patienten in der Kohorte 1 auf, 5 waren es in der Kohorte 3A.

Tabelle 4-3110: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC004

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen		52	14
	Ja	9 (17,3)	3 (21,4)
	Nein	43 (82,7)	11 (78,6)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-3110 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC004 aufwies. In der Kohorte 1 zeigten 17,3 % der weiblichen Patienten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen an. 21,4 % waren es in der Kohorte 3A.

Tabelle 4-3111: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC004

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen		57	17
	Ja	6 (10,5)	4 (23,5)
	Nein	51 (89,5)	13 (76,5)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-3111 ist der Anteil an männlichen Patienten in der Studie ARC004 aufgeführt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen zeigte. 10,5 % der männlichen Patienten in der Kohorte 1 sowie 23,5 % der männlichen Patienten aus der Kohorte 3A wiesen diese auf.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-3112: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC004 bei den Patienten mit Asthma

	Kohorte	
Mit Asthma Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3a n/N (%)
Ja	5 (100)	2 (100)
TOTAL	5 (100)	2 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-3112 zeigt die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004. In der Kohorte 1 traten 5 versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten mit Asthma auf, in der Kohorte 3A waren es 2.

Tabelle 4-3113: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC004 bei den Patienten ohne Asthma

	Kohorte	
Ohne Asthma Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3a n/N (%)
Ja	12 (100)	8 (100)
TOTAL	12 (100)	8 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-3113 wird die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004 dargestellt. 12 versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen traten bei den Patienten ohne Asthma in der Kohorte 1 auf, 8 waren es in der Kohorte 3A.

Tabelle 4-3114: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC004

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen		47	14
	Ja	4 (8,5)	2 (14,3)
	Nein	43 (91,5)	12 (85,7)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-3114 zeigt den Anteil der Patienten mit Asthma, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC004 aufwies. In der Kohorte 1 zeigten 8,5 % der Patienten mit Asthma mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen an. 14,3 % waren es in der Kohorte 3A.

Tabelle 4-3115: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC004

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen		57	17
	Ja	11 (17,7)	5 (29,4)
	Nein	51 (82,3)	12 (70,6)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-3115 ist der Anteil an Patienten ohne Asthma in der Studie ARC0014 aufgeführt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen zeigte. 17,7 % der Patienten in der Kohorte 1 sowie 29,4 % der Patienten ohne Asthma aus der Kohorte 3A wiesen diese auf.

Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC010

→Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)

Tabelle 4-3116: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den Patienten zwischen 4 – 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 – 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Erdnussbedingt	0 (0)	0 (0)	3 (13,6)	4 (36,4)	1 (20)	0 (0)	4 (14,3)	4 (30,8)
Andere Nahrungsmittel	1 (100)	0 (0)	19 (86,4)	7 (63,6)	4 (80)	2 (100)	24 (85,7)	9 (69,2)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	22 (100)	11 (100)	5 (100)	2 (100)	28 (100)	13 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-3116 zeigt die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten zwischen 4 – 11 Jahren aus der Studie ARC010. Während der initialen Aufdosierung konnte im AR101-Arm insgesamt 1 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren festgestellt werden. In der Dosissteigerungsphase wurden 22 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe nachgewiesen. Im Placebo-Arm wurden 11 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen festgestellt. 5 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen zeigten sich bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe. 2 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet.

Tabelle 4-3117: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den Patienten zwischen 12 – 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 – 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Erdnussbedingt	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Andere Nahrungsmittel	0 (0)	1 (100)	4 (100)	1 (100)	0 (0)	2 (100)	4 (100)	4 (100)
TOTAL	0 (0)	1 (100)	4 (100)	1 (100)	0 (0)	2 (100)	4 (100)	4 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-3117 stellt die Anzahl der versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC010 dar. In der Dosissteigerungsphase wurden 4 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, im Placebo-Arm wurde eine festgestellt. 2 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen zeigten sich bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren während der Erhaltungsphase in der Placebo-Gruppe.

Tabelle 4-3118: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamte Studie		97	30			
	Ja	15 (15,46)	6 (20)	-0,0454 (-0,1975-0,1068)	0,7317 (0,256-2,0917)	0,7732 (0,3293-1,8156)
	Nein	82 (84,54)	24 (80)			
	p*	0,579		0,1221		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-3118 ist der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC010 aufwies, dargestellt. 15,46 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten

mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC010, 84,54 % der Patienten zeigten keine in dieser Phase. In der Placebo-Gruppe zeigten 20 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen auf. Es lag hier kein statistisch signifikante Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3119: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamte Studie		35	13			
	Ja	3 (8,57)	3 (23,08)	-0,1451 (-0,3556-0,0655)	0,3125 (0,0543-1,7997)	0,3714 (0,0856-1,6126)
	Nein	32 (91,43)	10 (76,92)			
	p*	0,3233		0,4844		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3119 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgezeigt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC010 nachwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 8,57 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, in der Placebo-Gruppe waren es 23,08 %. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-3120: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,588	0,242-1,432	0,2423
Alter 12-17 vs. 4-11	0,705	0,265-1,878	0,4844

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3120 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,4844).

Tabelle 4-3121: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, initiale Aufdosierung		97	30			
	Ja	1 (1,03)	0 (0)	0,0103 (-0,0259-0,0465)	-	0,949 (0,04-22,707)
	Nein	96 (98,97)	30 (100)			
	p*	1		0,0084		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3121 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren gezeigt, bei welchem mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 beobachtet wurde. Aus der AR101-Gruppe als zeigte ein Patient zwischen 4 - 11 Jahren mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen. Aus der Placebo-Gruppe wurde keine beobachtet. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekte vor.

Tabelle 4-3122: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, initiale Aufdosierung		35	13			
	Ja	0 (0)	1 (7,69)	-0,0769 (-0,1678-0,014)	-	0,13 (0,006-3,005)
	Nein	35 (100)	12 (92,31)			
	p*	0,2708		0,2303		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3122 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren auf, bei welchem mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 nachgewiesen werden konnte. Aus der AR101-Gruppe

als zeigte kein Patient zwischen 12 - 17 Jahren mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen. Aus der Placebo-Gruppe wurde eine solche Exposition beobachtet. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekte vor.

Tabelle 4-3123: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,333	0,02-5,472	0,441
Alter 12-17 vs. 4-11	2,571	0,156-42,305	0,5086
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-3123 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der initialen Aufdosierung in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,5086).

Tabelle 4-3124: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		97	30			
	Ja	12 (12,37)	6 (20)	-0,0763 (-0,2191-0,0665)	0,5647 (0,1918-1,6623)	0,6186 (0,2539-1,5068)
	Nein	85 (87,63)	24 (80)			
	p*	0,3682		0,1975		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-3124 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 aufzeigte. 12,37 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 20 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-3125: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		35	13			
	Ja	3 (8,57)	1 (7,69)	0,0088 (-0,1672-0,1847)	1,125 (0,1064-11,8959)	1,1143 (0,127-9,7768)
	Nein	32 (91,43)	12 (92,31)			
	p*	1		0,0962		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3125 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren auf, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 aufwies. 8,57 % der Patienten aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen auf, in der Placebo-Gruppe waren es 7,69 %. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-3126: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,644	0,242-1,71	0,3771
Alter 12-17 vs. 4-11	0,54	0,172-1,692	0,2904

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3126 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen festgestellt werden (p = 0,2904).

Tabelle 4-3127: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Erhaltungsphase		97	30			
	Ja	5 (5,15)	2 (6,67)	-0,0151 (-0,1086-0,0783)	0,7609 (0,1399-4,138)	0,7732 (0,158-3,7835)
	Nein	92 (94,85)	28 (93,33)			
	p*	0,6682		0,0354		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3127 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 aufwies. Bei 5,15 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten sich mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 6,67 %. Dabei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden.

Tabelle 4-3128: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Erhaltungsphase		35	13			
	Ja	0 (0)	2 (15,38)	-0,1538 (-0,2811--0,0266)	-	1,1818 (0,9373-1,4901)
	Nein	35 (100)	11 (84,62)			
	p*	0,0691		0,5155		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3128 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 aufwies. Bei keinem der Patienten aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren zeigte sich mind. eine versehentliche Exposition mit

Nahrungsmittelallergenen. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 15,38 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt war hierbei zu erkennen.

Tabelle 4-3129: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,379	0,097-1,484	0,1635
Alter 12-17 vs. 4-11	0,714	0,142-3,6	0,683
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-3129 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Erhaltungsphase bezüglich der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden ($p = 0,683$).

Es lagen in beiden Behandlungsgruppen keine schwerwiegenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen vor.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-3130: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Erdnussbedingt	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)	4 (36,4)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	4 (26,7)
Andere Nahrungsmittel	0 (0)	1 (100)	15 (93,8)	7 (63,6)	4 (100)	3 (100)	19 (95)	11 (73,3)
TOTAL	0 (0)	1 (100)	16 (100)	11 (100)	4 (100)	3 (100)	20 (100)	15 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-3130 zeigt die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC010. Während der initialen Aufdosierung wurde in der Placebo-Gruppe eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in dieser Phase beobachtet. In der Dosissteigerungsphase wurden 16 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe beobachtet. Im Placebo-Arm waren es 11 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. 4 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen

zeigten sich bei den weiblichen Patienten während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe, 3 wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet.

Tabelle 4-3131: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Erdnussbedingt	0 (0)	0 (0)	2 (20)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	3 (25)	0 (0)
Andere Nahrungsmittel	1 (100)	0 (0)	8 (80)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	9 (75)	2 (100)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	10 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	12 (100)	2 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-3131 wird die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC010 dargestellt. Während der initialen Aufdosierung konnte im AR101-Arm 1 versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen bei den männlichen Patienten festgestellt werden. In der Placebo-Gruppe wurden keine festgestellt. In der Dosissteigerungsphase wurden 10 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe beobachtet. Im Placebo-Arm wurde eine nachgewiesen. Eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen zeigten sich bei den männlichen Patienten während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe, ebenfalls eine war es in der Placebo-Gruppe in dieser Phase.

Tabelle 4-3132: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamte Studie		64	16			
	Ja	10 (15,63)	8 (50)	-0,3438 (-0,5725- -0,115)	0,1852 (0,0563- 0,6086)	0,3125 (0,1474- 0,6623)
	Nein	54 (84,38)	8 (50)			
	p*	0,0065		0,9357		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3132 ist der Anteil der Patienten, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC010 aufwies, dargestellt. 15,63 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC010 In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der weiblichen Patienten bei 50 %.

Tabelle 4-3133: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamte Studie		68	27			
	Ja	8 (11,76)	1 (3,7)	0,0806 (-0,05- 0,2112)	3,4667 (0,4123- 29,1477)	3,1765 (0,417- 24,1977)
	Nein	60 (88,24)	26 (96,3)			
	p*	0,4379		0,0045		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3133 zeigt den Anteil der männlichen Patienten, welcher versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC010 nachwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 11,76 % der männlichen Patienten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, die weiteren 88,24 % der männlichen Patienten zeigten diese nicht. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der männlichen Patienten mit versehentlichen

Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei 3,7 %. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3134: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,513	0,205-1,286	0,1545
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	2,992	1,242-7,209	0,0146
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-3134 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen auf. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0146).

Tabelle 4-3135: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, initiale Aufdosierung		64	16			
	Ja	0 (0)	1 (6,25)	-0,0625 (-0,1234- -0,0016)	-	0,087 (0,004- 2,042)
	Nein	64 (100)	15 (93,75)			
	p*	0,2		0,1635		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-3135 wird der Anteil der weiblichen Patienten gezeigt, bei welchem mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe zeigte keine weibliche Patientin sowie aus der Placebo-Gruppe eine weibliche Patientin (6,25 %) mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen. Zwischen den Behandlungsgruppen konnte kein statistisch signifikanter Effekt nachgewiesen werden.

Tabelle 4-3136: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, initiale Aufdosierung		68	27			
	Ja	1 (1,47)	0 (0)	0,0147 (-0,0308-0,0602)	-	1,217 (0,051-28,982)
	Nein	67 (98,53)	27 (100)			
	p*	1		0,0107		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3136 zeigt den Anteil der männlichen Patienten auf, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 aufwies. Ein männlicher Patient (1,47 %) aus der AR101-Gruppe sowie kein männlicher Patient aus der Placebo-Gruppe wiesen mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen auf. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt beobachtet werden.

Tabelle 4-3137: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,31	0,019-5,164	0,4143
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,345	0,081-22,421	0,8363

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3137 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der initialen Aufdosierung bezüglich der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen an. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen hierbei nachgewiesen werden (p = 0,8363).

Tabelle 4-3138: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		64	16			
	Ja	7 (10,94)	6 (37,5)	-0,2656 (-0,4677- -0,0635)	0,2047 (0,0569- 0,7368)	0,2917 (0,1136- 0,7488)
	Nein	57 (89,06)	10 (62,5)			
	p*	0,0188		0,8349		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3138 wird der Anteil der weiblichen Patienten dargestellt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 aufzeigte. 10,94 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 37,5 %.

Tabelle 4-3139: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		68	27			
	Ja	8 (11,76)	1 (3,7)	0,0806 (-0,05- 0,2112)	3,4667 (0,4123- 29,1477)	3,1765 (0,417- 24,1977)
	Nein	60 (88,24)	26 (96,3)			
	p*	0,4379		0,0045		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3139 stellt den Anteil der männlichen Patienten dar, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 aufwies. 11,76 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm zeigten versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen auf, in der Placebo-Gruppe

waren es 3,7 % der männlichen Patienten. Der Behandlungseffekt zwischen den Gruppen zeigte sich statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-3140: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,607	0,226-1,628	0,3213
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,948	0,778-4,877	0,1543
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-3140 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten Jahren während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,1543).

Tabelle 4-3141: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Erhaltungsphase		64	16			
	Ja	4 (6,25)	3 (18,75)	-0,1250 (-0,2798-0,0298)	0,2889 (0,0576-1,449)	0,3333 (0,0828-1,3424)
	Nein	60 (93,75)	13 (81,25)			
	p*	0,1388		0,4069		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-3141 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 aufwies. Bei 6,25 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC010, 93,75 % zeigten keine in dieser Phase an. In der Placebo-Gruppe wiesen 18,75 % der weiblichen Patienten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase auf. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-3142: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101	Placebo	ARR	OR	RR
		n/N (%)	n/N (%)	[95 % KI]	[95 % KI]***	[95 % KI]***
				p-Wert**		
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Erhaltungsphase		68	27			
	Ja	1 (1,47)	1 (3,7)	-0,0223 (-0,0863-0,0417)	0,3881 (0,0234-6,4364)	0,3971 (0,0257-6,123)
	Nein	67 (98,53)	26 (96,3)			
	p*	0,4898		0,0377		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3142 wird der Anteil der männlichen Patienten dargestellt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 aufwies. Bei einem männlichen Patienten (1,47 %) aus dem AR101-Arm zeigte sich mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen. In der Placebo-Gruppe war dies ebenfalls bei einem männlichen Patienten (3,7 %) zu beobachten. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3143: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,311	0,076-1,266	0,103
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	5,158	1,013-26,265	0,0482

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3143 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Erhaltungsphase bezüglich der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. Es konnte hierbei ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0482).

In beiden Behandlungsgruppen wurden keine schwerwiegenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen festgestellt.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-3144: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den Patienten mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Erdnussbedingt	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)
Andere Nahrungsmittel	1 (100)	0 (0)	8 (88,9)	3 (100)	1 (100)	3 (100)	10 (90,9)	6 (100)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	9 (100)	3 (100)	1 (100)	3 (100)	11 (100)	6 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-3144 zeigt die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010 an. Während der initialen Aufdosierung konnte im AR101-Arm eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten mit Asthma beobachtet werden. In der Dosissteigerungsphase wurden 9 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe beobachtet. Im Placebo-Arm wurden 3 festgestellt. Eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen zeigte sich bei den Patienten mit Asthma während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe. 3 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet.

Tabelle 4-3145: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC010 bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Erdnussbedingt	0 (0)	0 (0)	2 (11,8)	4 (44,4)	1 (25)	0 (0)	3 (14,3)	4 (36,4)
Andere Nahrungsmittel	0 (0)	1 (100)	15 (88,2)	5 (55,6)	3 (75)	1 (100)	18 (85,7)	7 (63,6)
TOTAL	0 (0)	1 (100)	17 (100)	9 (100)	4 (100)	1 (100)	21 (100)	11 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-3145 zeigt die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC010. Während

der initialen Aufdosierung konnte im Placebo-Arm eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten ohne Asthma festgestellt werden. In der Dosissteigerungsphase wurden 17 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe beobachtet. Im Placebo-Arm wurden 9 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen festgestellt. 4 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen zeigten sich bei den Patienten ohne Asthma während der Erhaltungsphase in der AR101-Gruppe, eine wurde in der Placebo-Gruppe in dieser Phase festgestellt.

Tabelle 4-3146: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamte Studie		56	14			
	Ja	7 (12,5)	3 (21,43)	-0,0893 (-0,2942-0,1156)	0,5238 (0,1166-2,3529)	0,5833 (0,1724-1,9741)
	Nein	49 (87,5)	11 (78,57)			
	p*	0,4068		0,3149		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3146 ist der Anteil der Patienten mit Asthma, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC010 aufwies, gezeigt. 12,5 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe zeigten 21,43 % der Patienten mit Asthma diese auf. Zwischen den Behandlungsgruppen lag kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Tabelle 4-3147: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamte Studie		76	29			
	Ja	11 (14,47)	6 (20,69)	-0,0622 (-0,2197-0,0954)	0,6487 (0,2154-1,9538)	0,6996 (0,285-1,7173)
	Nein	65 (85,53)	23 (79,31)			
	p*	0,5539		0,1692		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3147 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma aufgezeigt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC010 nachwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 14,47 % der Patienten ohne Asthma versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen, die weiteren 85,53 % zeigten diese nicht auf. In der Placebo-Gruppe zeigten 20,69 % der Patienten ohne Asthma versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen an. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3148: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,603	0,247-1,469	0,2652
Asthma Nein vs. Ja	1,112	0,474-2,612	0,8067

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3148 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,8067).

Tabelle 4-3149: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, initiale Aufdosierung		56	14			
	Ja	1 (1,79)	0 (0)	0,0179 (-0,0516-0,0874)	-	0,789 (0,034-18,407)
	Nein	55 (98,21)	14 (100)			
	p*	1		0,0468		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3149 wird der Anteil der Patienten mit Asthma gezeigt, bei welchem mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe zeigte ein Patient (1,79 %) sowie aus der Placebo-Gruppe kein Patient mit Asthma mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen konnte kein statistisch signifikanter Effekt nachgewiesen werden.

Tabelle 4-3150: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, initiale Aufdosierung		76	29			
	Ja	0 (0)	1 (3,45)	-0,0345 (-0,076-0,0071)	-	0,13 (0,005-3,103)
	Nein	76 (100)	28 (96,55)			
	p*	0,2762		0,0407		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3150 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma dargestellt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 aufwies. Kein Patient ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigte mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, in der

Placebo-Gruppe lag dies bei einem Patienten ohne Asthma (3,45 %) vor. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen konnte kein statistisch signifikanter Effekt nachgewiesen werden.

Tabelle 4-3151: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,303	0,018-5,049	0,4058
Asthma Nein vs. Ja	0,591	0,036-9,841	0,7142
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-3151 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der Aufdosierung in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,7142).

Tabelle 4-3152: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		56	14			
	Ja	6 (10,71)	2 (14,29)	-0,0357 (-0,222- 0,1506)	0,72 (0,1289- 4,0203)	0,75 (0,1691- 3,3255)
	Nein	50 (89,29)	12 (85,71)			
	p*	0,6561		0,1734		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-3152 wird der Anteil der Patienten mit Asthma dargestellt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 aufzeigte. 10,71 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 14,29 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Gruppen vor.

Tabelle 4-3153: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		76	29			
	Ja	9 (11,84)	5 (17,24)	-0,0540 (-0,1994-0,0914)	0,6448 (0,1965-2,1162)	0,6868 (0,2512-1,8783)
	Nein	67 (88,16)	24 (82,76)			
	p*	0,5248		0,1376		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3153 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma auf, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 aufwies. 11,84 % der Patienten aus dem AR101-Arm ohne Asthma zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen auf, in der Placebo-Gruppe waren es 17,24 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-3154: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,668	0,252-1,774	0,4186
Asthma Nein vs. Ja	1,154	0,455-2,931	0,7629

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3154 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der Dosissteigerungsphase hinsichtlich der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,7629).

Tabelle 4-3155: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Erhaltungsphase		56	14			
	Ja	1 (1,79)	3 (21,43)	-0,1964 (-0,3324- -0,0605)	0,0667 (0,0063- 0,7018)	0,0833 (0,0094- 0,7417)
	Nein	55 (98,21)	11 (78,57)			
	p*	0,0233		0,6756		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3155 zeigt den Anteil der Patienten mit Asthma, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 aufwies. Bei 1,79 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 21,43 %.

Tabelle 4-3156: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Erhaltungsphase in der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Erhaltungsphase		76	29			
	Ja	4 (5,26)	1 (3,45)	0,0181 (-0,073- 0,1093)	1,5556 (0,1665- 14,5297)	1,5263 (0,1779- 13,092)
	Nein	72 (94,74)	28 (96,55)			
	p*	1		0,0134		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3156 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma dargestellt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 aufwies. Bei 5,26 % der Patienten aus dem AR101-Arm ohne Asthma zeigte sich mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, 94,74 % der Patienten zeigten diese nicht. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher

mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen aufwies, bei 3,45 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-3157: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,372	0,094-1,469	0,1583
Asthma Nein vs. Ja	0,751	0,191-2,951	0,6822
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-3157 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der Erhaltungsphase bezüglich der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen beobachtet werden (p = 0,6822).

Es lagen in beiden Behandlungsgruppen keine schwerwiegenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen vor.

Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC007

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-3158: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den Patienten zwischen 4 – 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Erdnussbedingt	0 (0)	1 (100)	5 (22,7)	12 (57,1)	0 (0)	1 (33,3)	5 (21,7)	14 (56)
Andere Nahrungsmittel	0 (0)	0 (0)	17 (77,3)	9 (42,9)	1 (100)	2 (66,7)	18 (78,3)	11 (44)
TOTAL	0 (0)	1 (100)	22 (100)	21 (100)	1 (100)	3 (100)	23 (100)	25 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-3158 zeigt die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten zwischen 4 – 11 Jahren aus der Studie ARC007. Während der initialen Aufdosierung konnte im Placebo-Arm insgesamt 1 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren festgestellt werden. In der Dosissteigerungsphase wurden 22 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe

nachgewiesen. Im Placebo-Arm wurden 21 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen festgestellt. Eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen zeigte sich bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren während der 300 mg täglich in der AR101-Gruppe. 3 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen wurden in der Placebo-Gruppe in dieser Phase beobachtet.

Tabelle 4-3159: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den Patienten zwischen 12 – 17 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Erdnussbedingt	0 (0)	0 (0)	4 (36,4)	5 (41,7)	0 (0)	0 (0)	4 (36,4)	5 (41,7)
Andere Nahrungsmittel	0 (0)	0 (0)	7 (63,6)	7 (58,3)	0 (0)	0 (0)	7 (63,6)	7 (58,3)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	11 (100)	12 (100)	0 (0)	0 (0)	11 (100)	12 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-3159 stellt die Anzahl der versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC007 dar. In der Dosissteigerungsphase wurden 11 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet. Im Placebo-Arm wurden 12 dieser Art festgestellt.

Tabelle 4-3160: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamte Studie		226	114			
	Ja	18 (7,96)	21 (18,42)	-0,1046 (-0,1763- -0,0328)	0,3832 (0,1951- 0,753)	0,4324 (0,2402- 0,7784)
	Nein	208 (92,04)	93 (81,58)			
	p*	0,0043		0,1429		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3160 ist der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC007 aufwies, dargestellt. 7,96 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC007, 92,04 % der Patienten zeigten keine in dieser Phase. In der Placebo-Gruppe zeigten 18,42 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen auf.

Tabelle 4-3161: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamte Studie		111	54			
	Ja	8 (7,21)	10 (18,52)	-0,1131 (-0,2145- -0,0117)	0,3417 (0,1264- 0,9238)	0,3892 (0,1629- 0,9299)
	Nein	103 (92,79)	44 (81,48)			
	p*	0,0288		0,2721		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3161 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgezeigt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC007 nachwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 7,21 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, in der Placebo-Gruppe waren es 18,52 %.

Tabelle 4-3162: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,37	0,211-0,646	0,0005
Alter 12-17 vs. 4-11	0,952	0,523-1,735	0,8724

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3162 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,8724).

Tabelle 4-3163: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, initiale Aufdosierung		226	114			
	Ja	0 (0)	1 (0,88)	-0,0088 (-0,021-0,0034)	-	0,169 (0,007-4,116)
	Nein	226 (100)	113 (99,12)			
	p*	0,3353		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3163 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren gezeigt, bei welchem mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 beobachtet wurde. Aus der AR101-Gruppe zeigte kein Patient zwischen 4 - 11 Jahren mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen. In der Placebo-gruppe zeigte ein Patient mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Bei den Patienten zwischen 12 – 17 Jahren lagen keine versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen in dieser Phase vor.

Tabelle 4-3164: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	<0,001	<0,001->999,999	0,9465
Alter 12-17 vs. 4-11	<0,001	<0,001->999,999	0,952

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3164 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der initialen Aufdosierung in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,952).

Tabelle 4-3165: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		226	114			
	Ja	18 (7,96)	19 (16,67)	-0,087 (-0,1571- -0,0169)	0,4327 (0,2173- 0,8617)	0,4779 (0,2612- 0,8743)
	Nein	208 (92,04)	95 (83,33)			
	p*	0,015		0,0683		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3165 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 aufzeigte. 7,96 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 16,67 %.

Tabelle 4-3166: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		111	54			
	Ja	8 (7,21)	10 (18,52)	-0,1131 (-0,2145- -0,0117)	0,3417 (0,1264- 0,9238)	0,3892 (0,1629- 0,9299)
	Nein	103 (92,79)	44 (81,48)			
	p*	0,0288		0,2721		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3166 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren auf, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 aufwies. 13,43 % der Patienten aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit

Nahrungsmittelallergenen auf, in der Placebo-Gruppe waren es 8,57 %. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-3167: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,401	0,228-0,706	0,0015
Alter 12-17 vs. 4-11	1,011	0,553-1,848	0,9718
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-3046 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen festgestellt werden (p = 0,9718).

Tabelle 4-3168: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der 300 mg täglich in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, 300 mg täglich		226	114			
	Ja	1 (0,44)	3 (2,63)	-0,0219 (-0,0462- 0,0024)	0,1644 (0,0169- 1,599)	0,1681 (0,0177- 1,5984)
	Nein	225 (99,56)	111 (97,37)			
	p*	0,1115		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Die Tabelle 4-3168 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 aufwies. Bei einem Patienten (0,44 %) zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 2,63 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Bei den Patienten zwischen 12 – 17 Jahren zeigten sich keine versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen hierbei auf.

Tabelle 4-3169: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,164	0,017-1,599	0,1198
Alter 12-17 vs. 4-11	<0,001	<0,001- >999,999	0,9498
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-3169 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der 300 mg täglich bezüglich der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,9498).

Es lagen in beiden Behandlungsarmen keine schwerwiegenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen vor.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-3170: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Erdnussbedingt	0 (0)	0 (0)	4 (22,2)	7 (41,2)	0 (0)	0 (0)	4 (21,1)	7 (38,9)
Andere Nahrungsmittel	0 (0)	0 (0)	14 (77,8)	10 (58,8)	1 (100)	1 (100)	15 (78,9)	11 (61,1)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	18 (100)	17 (100)	1 (100)	1 (100)	19 (100)	18 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-3170 zeigt die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC007. In der Dosissteigerungsphase wurden 18 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe beobachtet. Im Placebo-Arm waren es 17 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. Je eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen zeigte sich bei den weiblichen Patienten während der 300 mg täglich in der AR101-Gruppe und in der Placebo-Gruppe.

Tabelle 4-3171: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Erdnussbedingt	0 (0)	1 (100)	5 (33,3)	10 (62,5)	0 (0)	1 (50)	5 (33,3)	12 (63,2)
Andere Nahrungsmittel	0 (0)	0 (0)	10 (66,7)	6 (37,5)	0 (0)	1 (50)	10 (66,7)	7 (36,8)
TOTAL	0 (0)	1 (100)	15 (100)	16 (100)	0 (0)	2 (100)	15 (100)	19 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-3171 wird die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC007 dargestellt. Während der initialen Aufdosierung konnte im Placebo-Arm 1 versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen bei den männlichen Patienten festgestellt werden. In der AR101-Gruppe wurden keine festgestellt. In der Dosissteigerungsphase wurden 15 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe beobachtet. Im Placebo-Arm wurden 16 nachgewiesen. 2 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen zeigten sich bei den männlichen Patienten während der 300 mg täglich in der Placebo-Gruppe.

Tabelle 4-3172: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamte Studie		119	66			
	Ja	14 (11,76)	13 (19,7)	-0,0793 (-0,1855-0,0269)	0,5436 (0,2385-1,2391)	0,5973 (0,2989-1,1937)
	Nein	105 (88,24)	53 (80,3)			
	p*	0,1432		0,1205		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

In der Tabelle 4-3172 ist der Anteil der Patienten, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC007 aufwies, dargestellt. 11,76 %

der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC007 In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der weiblichen Patienten bei 19,7 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-3173: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamte Studie		218	102			
	Ja	12 (5,5)	18 (17,65)	-0,1214 (-0,19- -0,0529)	0,2718 (0,1255- 0,589)	0,3119 (0,1562- 0,6229)
	Nein	206 (94,5)	84 (82,35)			
	p*	0,0005		0,2504		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3173 zeigt den Anteil der männlichen Patienten, welcher versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC007 nachwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 5,5 % der männlichen Patienten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, die weiteren 94,5 % der männlichen Patienten zeigten diese nicht. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der männlichen Patienten mit versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei 17,65 %.

Tabelle 4-3174: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,374	0,214-0,656	0,0006
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,607	0,916-2,819	0,0985

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3174 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0985).

Tabelle 4-3175: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101	Placebo	ARR	OR	RR
		n/N (%)	n/N (%)	[95 % KI]	[95 % KI]***	[95 % KI]***
				p-Wert**		
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, initiale Aufdosierung		218	102			
	Ja	0 (0)	1 (0,98)	-0,0098 (-0,0229-0,0033)	-	0,157 (0,006-3,821)
	Nein	218 (100)	101 (99,02)			
	p*	0,3187		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3175 zeigt den Anteil der männlichen Patienten auf, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 aufwies. Kein männlicher Patient aus der AR101-Gruppe sowie ein männlicher Patient (0,98 %) aus der Placebo-Gruppe wiesen mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen auf. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt beobachtet werden. Die weiblichen Patientinnen zeigten in dieser Phase keine versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen.

Tabelle 4-3176: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	<0,001	<0,001->999,999	0,9447
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	<0,001	<0,001->999,999	0,9476

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3176 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Aufdosierung bezüglich der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen an. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen hierbei nachgewiesen werden (p = 0,9476).

Tabelle 4-3177: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		119	66			
	Ja	14 (11,76)	13 (19,7)	-0,0793 (-0,1855-0,0269)	0,5436 (0,2385-1,2391)	0,5973 (0,2989-1,1937)
	Nein	105 (88,24)	53 (80,3)			
	p*	0,1432		0,1205		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3177 wird der Anteil der weiblichen Patienten dargestellt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 aufzeigte. 11,76 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 19,7 %. Zwischen den beiden Behandlungsarmen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3178: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		218	102			
	Ja	12 (5,5)	16 (15,69)	-0,1018 (-0,1683--0,0354)	0,3131 (0,1422-0,6896)	0,3509 (0,1724-0,7142)
	Nein	206 (94,5)	86 (84,31)			
	p*	0,0027		0,1266		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3178 stellt den Anteil der männlichen Patienten dar, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 aufwies. 5,5 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm zeigten

versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen auf, in der Placebo-Gruppe waren es 15,69 % der männlichen Patienten.

Tabelle 4-3179: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,407	0,231-0,718	0,0019
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,738	0,984-3,071	0,057
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-3179 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten Jahren während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,057).

Tabelle 4-3180: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der 300 mg täglich in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, 300 mg täglich		119	66			
	Ja	1 (0,84)	1 (1,52)	-0,0067 (-0,0379- 0,0244)	0,5508 (0,0339- 8,9531)	0,5546 (0,0353- 8,723)
	Nein	118 (99,16)	65 (98,48)			
	p*	1		0,0007		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Die Tabelle 4-3180 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 aufwies. Bei einer weiblichen Patientin aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe wies ebenfalls eine weibliche Patientin mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der 300 mg täglich auf.

Tabelle 4-3181: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der 300 mg täglich in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101	Placebo	ARR	OR	RR
		n/N (%)	n/N (%)	[95 % KI]	[95 % KI]***	[95 % KI]***
				p-Wert**		
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, 300 mg täglich		218	102			
	Ja	0 (0)	2 (1,96)	-0,0196 (-0,0381- -0,0011)	-	0,094 (0,005- 1,941)
	Nein	218 (100)	100 (98,04)			
	p*	0,1009		0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3181 wird der Anteil der männlichen Patienten dargestellt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Erhaltungsphase in der Studie ARC007 aufwies. Bei keinem der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm zeigte sich mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen. In der Placebo-Gruppe zeigten 1,96 % der männlichen Patienten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3182: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der 300 mg täglich aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,167	0,017-1,619	0,1225
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,624	0,225-11,714	0,6305

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3182 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der 300 mg täglich bezüglich der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,6305).

Es lagen in beiden Behandlungsgruppen keine schwerwiegenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen vor.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-3183: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den Patienten mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Erdnussbedingt	0 (0)	0 (0)	5 (38,5)	8 (80)	0 (0)	0 (0)	5 (35,7)	8 (80)
Andere Nahrungsmittel	0 (0)	0 (0)	8 (61,5)	2 (20)	1 (100)	0 (0)	9 (64,3)	2 (20)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	13 (100)	10 (100)	1 (100)	0 (0)	14 (100)	10 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-3183 zeigt die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC007 an. In der Dosissteigerungsphase wurden 13 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe beobachtet. Im Placebo-Arm wurden 10 festgestellt. Eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen zeigte sich bei den Patienten mit Asthma während der 300 mg täglich in der AR101-Gruppe.

Tabelle 4-3184: Anzahl der als versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen eingestuften TEAEs der Studie ARC007 bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Erdnussbedingt	0 (0)	1 (100)	4 (20)	9 (39,1)	0 (0)	1 (33,3)	4 (20)	11 (40,7)
Andere Nahrungsmittel	0 (0)	0 (0)	16 (80)	14 (60,9)	0 (0)	2 (66,7)	16 (80)	16 (59,3)
TOTAL	0 (0)	1 (100)	20 (100)	23 (100)	0 (0)	3 (100)	20 (100)	27 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-3184 zeigt die Anzahl der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC007. Während der initialen Aufdosierung konnte im Placebo-Arm eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen bei den Patienten ohne Asthma festgestellt werden. In der Dosissteigerungsphase wurden 20 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen

bei den Patienten ohne Asthma in der AR101-Gruppe beobachtet. Im Placebo-Arm wurden 23 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen festgestellt. 3 versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen zeigten sich bei den Patienten ohne Asthma während der 300 mg täglich in der Placebo-Gruppe.

Tabelle 4-3185: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamte Studie		176	77			
	Ja	11 (6,25)	10 (12,99)	-0,0674 (-0,1413-0,0065)	0,4467 (0,1812-1,1011)	0,4813 (0,2134-1,0855)
	Nein	165 (93,75)	67 (87,01)			
	p*	0,0739		0,0452		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3185 ist der Anteil der Patienten mit Asthma, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC007 aufwies, gezeigt. 6,25 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe zeigten 12,99 % der Patienten mit Asthma diese auf. Zwischen den Behandlungsgruppen lag kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Tabelle 4-3186: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der gesamten Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamte Studie		161	91			
	Ja	15 (9,32)	21 (23,08)	-0,1376 (-0,2275--0,0477)	0,3425 (0,1665-0,7045)	0,4037 (0,2192-0,7435)
	Nein	146 (90,68)	70 (76,92)			
	p*	0,0027		0,4025		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen

Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3186 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma aufgezeigt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC007 nachwies. Aus der AR101-Gruppe zeigten 9,32 % der Patienten ohne Asthma versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen, die weiteren 90,68 % zeigten diese nicht auf. In der Placebo-Gruppe zeigten 23,08 % der Patienten ohne Asthma versehentliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen an.

Tabelle 4-3187: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,38	0,217-0,666	0,0007
Asthma Nein vs. Ja	1,759	0,989-3,129	0,0548
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-3187 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 00548).

Tabelle 4-3188: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, initiale Aufdosierung		161	91			
	Ja	0 (0)	1 (1,1)	-0,011 (-0,0271- 0,0052)	-	0,189 (0,008- 4,593)
	Nein	161 (100)	90 (98,9)			
	p*	0,3611		0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

In der Tabelle 4-3188 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma gezeigt, bei welchem mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 beobachtet wurde. Aus der AR101-Gruppe zeigte kein Patient sowie aus der Placebo-Gruppe ein Patient (1,1 %) ohne Asthma mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen konnte kein statistisch signifikanter Effekt nachgewiesen werden. Bei den Patienten mit Asthma konnten

in dieser Phase keine versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen nachgewiesen werden.

Tabelle 4-3189: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	<0,001	<0,001- >999,999	0,9617
Asthma Nein vs. Ja	>999,999	<0,001- >999,999	0,9603
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-3189 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der Aufdosierung in Bezug auf die versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,9601).

Tabelle 4-3190: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		176	77			
	Ja	11 (6,25)	10 (12,99)	-0,0674 (-0,1413- 0,0065)	0,4467 (0,1812- 1,1011)	0,4813 (0,2134- 1,0855)
	Nein	165 (93,75)	67 (87,01)			
	p*	0,0739		0,0452		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

In der Tabelle 4-3190 wird der Anteil der Patienten mit Asthma dargestellt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 aufzeigte. 6,25 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 12,99 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Gruppen vor.

Tabelle 4-3191: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Dosissteigerung in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Dosissteigerung		161	91			
	Ja	15 (9,32)	19 (20,88)	-0,1156 (-0,2034- -0,0278)	0,3893 (0,187- 0,8107)	0,4462 (0,2385- 0,8347)
	Nein	146 (90,68)	72 (79,12)			
	p*	0,0099		0,2447		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die

Tabelle 4-3191 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma auf, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 aufwies. 9,32 % der Patienten aus dem AR101-Arm ohne Asthma zeigten mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen auf, in der Placebo-Gruppe waren es 20,88 %.

Tabelle 4-3192: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,411	0,233-0,726	0,0022
Asthma Nein vs. Ja	1,648	0,922-2,944	0,0917
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-3192 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der Dosissteigerungsphase hinsichtlich der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0917).

Tabelle 4-3193: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der 300 mg täglich in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, 300 mg täglich		176	77			
	Ja	1 (0,57)	0 (0)	0,0057 (-0,0111-0,0225)	-	1,322 (0,054-32,094)
	Nein	175 (99,43)	77 (100)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3193 zeigt den Anteil der Patienten mit Asthma, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 aufwies. Bei einem Patienten (0,57 %) mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe wurde dies bei keinem Patienten mit Asthma beobachtet. Es lag zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3194: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der 300 mg täglich in der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, 300 mg täglich		161	91			
	Ja	0 (0)	3 (3,3)	-0,033 (-0,0608--0,0051)	-	0,081 (0,004-1,551)
	Nein	161 (100)	88 (96,7)			
	p*	0,0461		0,0009		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3194 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma dargestellt, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 aufwies. Bei keinem Patienten aus dem AR101-Arm ohne Asthma zeigte sich mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen. In der Placebo-

Gruppe lag der Anteil der Patienten, welcher mind. eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen aufwies, bei 3,3 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-3195: Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,173	0,018-1,684	0,1308
Asthma Nein vs. Ja	2,749	0,282-26,798	0,3842
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-3195 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der 300 mg täglich bezüglich der versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen beobachtet werden (p = 0,3842).

In beiden Behandlungsgruppen wurden keine schwerwiegenden versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen festgestellt.

Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-3196: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		238	89			
	Ja	29 (12,18)	6 (6,74)	0,0544 (-0,0209-0,1297)	1,9195 (0,7687-4,7928)	1,8074 (0,7767-4,2061)
	Nein	209 (87,82)	83 (93,26)			
	p*	0,1565		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3196 ist der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003 nutzte, dargestellt. 12,18 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe nutzten mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003, 87,82 % der Patienten nutzten dies nicht. In der Placebo-Gruppe nutzten 6,74 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren Adrenalin als Notfallmedikation. Zwischen den Behandlungsgruppen lag kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Tabelle 4-3197: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		134	35			
	Ja	23 (17,16)	2 (5,71)	0,1145 (-0,0176-0,2466)	3,4189 (0,7657-15,2652)	3,0037 (0,7435-12,1343)
	Nein	111 (82,84)	33 (94,29)			
	p*	0,0893		0,0006		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3197 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgezeigt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003 verwendete. Aus der AR101-Gruppe verwendeten 17,16 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation, in der Placebo-Gruppe waren es 5,71 %. Dieser Behandlungseffekt zeigte stellte sich nicht statistisch signifikant heraus.

Tabelle 4-3198: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,298	1,058-4,992	0,0355
Alter 12-17 vs. 4-11	1,389	0,798-2,418	0,2449

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3198 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,2449).

Tabelle 4-3199: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, initiale Aufdosierung		238	89			
	Ja	5 (2,1)	0 (0)	0,021 (-0,0089-0,0509)	-	4,142 (0,231-74,151)
	Nein	233 (97,90)	89 (100)			
	p*	0,3285		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3199 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren gezeigt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 nutzte. Aus der AR101-Gruppe nutzten 5 Patienten sowie aus der Placebo-Gruppe kein Patient zwischen 4 - 11 Jahren mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3200: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, initiale Aufdosierung		134	35			
	Ja	1 (0,75)	0 (0,00)	0,0075 (-0,0211-0,0360)	-	0,8 (0,033-19,228)
	Nein	133 (99,25)	35 (100,99)			
	p*	1		0,0053		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3200 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren gezeigt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 verwendete. Aus der AR101-Gruppe verwendete ein Patient sowie aus der Placebo-Gruppe kein Patient zwischen 12 - 17 Jahren mind. einmal Adrenalin als

Notfallmedikation. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3201: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001- >999,999	0,9535
Alter 12-17 vs. 4-11	0,35	0,041-3,031	0,3407

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3201 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Aufdosierung hinsichtlich der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen festgestellt werden (p = 0,3407).

Tabelle 4-3202: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Dosissteigerung		238	89			
	Ja	22 (9,24)	3 (3,37)	0,0587 (-0,006- 0,1234)	2,9198 (0,8518- 10,008)	2,7423 (0,8414- 8,9373)
	Nein	216 (90,76)	86 (96,63)			
	p*	0,1004		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3202 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 nutzte. 9,24 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe verwendeten mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 3,37 %. Zwischen diesen Behandlungsgruppen konnte kein statistisch signifikanter Effekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3203: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Dosissteigerung		134	35			
	Ja	13 (9,70)	2 (5,71)	0,0399 (-0,0659-0,1457)	1,7727 (0,3809-8,2497)	1,6978 (0,4017-7,1762)
	Nein	121 (90,30)	33 (94,29)			
	p*	0,739		0,0055		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3203 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren auf, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 nutzte. 9,70 % der Patienten aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren verwendeten mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation auf, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 5,71 %. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-3204: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,449	0,936-6,406	0,0679
Alter 12-17 vs. 4-11	1,124	0,574-2,201	0,7332

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3204 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Dosissteigerung in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation dargestellt. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,7332).

Tabelle 4-3205: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Erhaltungsphase		238	89			
	Ja	10 (4,2)	4 (4,49)	-0,0029 (-0,0522-0,0464)	-	0,932 (0,2847-3,0513)
	Nein	228 (95,8)	85 (95,51)			
	p*	1		0,0003		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3205 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 verwendete. 4,2 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe nutzten mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 4,49 %. Dieser Behandlungseffekt zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-3206: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Erhaltungsphase		134	35			
	Ja	14 (10,45)	0 (0,00)	0,1045 (0,0019-0,207)	-	7,733 (0,473-126,552)
	Nein	120 (89,55)	35 (100,00)			
	p*	0,077		0,0003		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3206 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 verwendete. 10,45 % der Patienten aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren nutzten mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation. In der Placebo-Gruppe

nutzte keiner der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren Adrenalin als Notfallmedikation. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3207: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,962	0,665-5,792	0,2223
Alter 12-17 vs. 4-11	1,95	0,905-4,203	0,0882
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3207 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Erhaltungsphase bezüglich der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen konnte nachgewiesen werden (p = 0,0882).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-3208: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		164	48			
	Ja	26 (15,85)	4 (8,33)	0,0752 (-0,0369- 0,1873)	2,0725 (0,6857- 6,2635)	1,9024 (0,6982- 5,1834)
	Nein	138 (84,15)	44 (91,67)			
	p*	0,1886		0,0006		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-1841 ist der Anteil der weiblichen Patienten, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003 verwendete, dargestellt. 15,85 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe nutzten mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der weiblichen Patienten bei 8,33 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-3209: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		208	76			
	Ja	26 (12,5)	4 (5,26)	0,0724 (-0,0084-0,1531)	2,5714 (0,8668-7,6287)	2,375 (0,857-6,5821)
	Nein	182 (87,5)	72 (94,74)			
	p*	0,079		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3209 zeigt den Anteil der männlichen Patienten, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003 nutzte. Aus der AR101-Gruppe nutzten 12,5 % der männlichen Patienten mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation, die weiteren 87,5 % der männlichen Patienten taten dies nicht. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der männlichen Patienten mit mindestens einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation bei 5,26 %. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3210: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,321	1,069-5,038	0,0332
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,36	0,79-2,342	0,2674

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3210 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,2674).

Tabelle 4-3211: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, initiale Aufdosierung		164	48			
	Ja	2 (1,22)	0 (0)	0,0122 (-0,0189-0,0433)	-	1,485 (0,073-30,417)
	Nein	162 (98,78)	48 (100)			
	p*	1		0,0012		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3211 wird der Anteil der weiblichen Patienten gezeigt, bei welchem mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe verwendeten 2 weibliche Patientinnen sowie aus der Placebo-Gruppe keine weibliche Patientin mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation. Zwischen den Behandlungsgruppen konnte kein statistisch signifikanter Effekt nachgewiesen werden.

Tabelle 4-3212: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, initiale Aufdosierung		208	76			
	Ja	4 (1,92)	0 (0)	0,0192 (-0,0117-0,0502)	-	3,316 (0,181-60,872)
	Nein	204 (98,08)	76 (100)			
	p*					

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3212 zeigt den Anteil der männlichen Patienten auf, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 nutzte.1,92 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe sowie kein männlicher

Patient aus der Placebo-Gruppe verwendeten mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3213: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9545
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,63	0,114-3,481	0,5959
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3213 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Aufdosierung bezüglich der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation an. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen hierbei nachgewiesen werden (p = 0,5959).

Tabelle 4-3214: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Dosissteigerung		164	48			
	Ja	18 (10,98)	1 (2,08)	0,0889 (-0,003-0,1808)	5,7945 (0,7532-44,5778)	5,2683 (0,7217-38,4564)
	Nein	146 (89,02)	47 (97,92)			
	p*	0,0815		0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-3214 wird der Anteil der weiblichen Patienten dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 verwendete. 10,98 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe nutzten mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 2,08 %. Zwischen den beiden Behandlungsarmen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3215: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Dosissteigerung		208	76			
	Ja	17 (8,17)	4 (5,26)	0,0291 (-0,0396-0,0978)	1,6021 (0,5215-4,922)	1,5529 (0,5396-4,4689)
	Nein	191 (91,83)	72 (94,74)			
	p*	0,4067		0,0002		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3215 zeigt den Anteil der männlichen Patienten auf, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 nutzte. 8,17 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm verwendeten mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation, in der Placebo-Gruppe waren es 5,26 % der männlichen Patienten. Der Behandlungseffekt zwischen den Gruppen zeigte sich statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-3216: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,448	0,937-6,399	0,0677
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,199	0,625-2,297	0,5853

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3216 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten Jahren während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,5853).

Tabelle 4-3217: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Erhaltungsphase		164	48			
	Ja	13 (7,93)	3 (6,25)	0,0168 (-0,0682-0,1017)	1,2914 (0,3524-4,7326)	1,2683 (0,3769-4,268)
	Nein	151 (92,07)	45 (93,75)			
	p*	1		0,0036		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3217 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 verwendete. 7,93 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe nutzten mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003, 92,07 % taten dies in dieser Phase nicht. In der Placebo-Gruppe nutzten 6,25 % der weiblichen Patienten Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3218: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Erhaltungsphase		208	76			
	Ja	11 (5,29)	1 (1,32)	0,0397 (-0,0131-0,0926)	4,1878 (0,5315-32,9996)	4,1878 (0,5315-32,9996)
	Nein	197 (94,71)	75 (98,68)			
	p*	0,1917		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3218 wird der Anteil der männlichen Patienten dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 nutzte. 5,29% der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm verwendeten mind. einmal

Adrenalin als Notfallmedikation. Im Placebo-Arm war dies bei einem Patienten zu beobachten. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3219: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,008	0,681-5,918	0,2062
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,81	0,836-3,918	0,1322
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3219 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Erhaltungsphase bezüglich der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,1322).

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-3220: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		302	100			
	Ja	43 (14,24)	7 (7)	0,0724 (-0,0022-0,147)	2,2057 (0,9587-5,0748)	2,0341 (0,9454-4,3762)
	Nein	259 (85,76)	93 (93)			
	p*	0,0573		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-3220 ist der Anteil der Patienten aus Nordamerika dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003 nutzte.14,24 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe verwendeten mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 7 %. Der Behandlungseffekt zwischen diese beiden Gruppen stellte sich als statistisch nicht signifikant heraus.

Tabelle 4-3221: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		70	24			
	Ja	9 (12,86)	1 (4,17)	0,0869 (-0,056-0,2298)	3,3934 (0,4069-28,2971)	3,0857 (0,4121-23,1056)
	Nein	61 (87,14)	23 (95,83)			
	p*	0,4435		0,0062		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3221 wird der Anteil der Patienten aus Europa aufgezeigt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003 nutzte. Aus der AR101-Gruppe nutzten 12,86 % der Patienten aus Europa mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation, die weiteren 87,14 % nicht. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten aus Europa, welcher Adrenalin als Notfallmedikation nutzte, bei genau 4,17 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3222: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,355	1,086-5,107	0,0301
Region Europa vs. Nordamerika	0,841	0,408-1,732	0,6377

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3222 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation auf. Es konnte zwischen diesen Patientengruppen kein signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden (p = 0,6377).

Tabelle 4-3223: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, initiale Aufdosierung		302	100			
	Ja	5 (1,66)	0 (0)	0,0166 (-0,0085-0,0416)	-	3,667 (0,205-65,738)
	Nein	297 (98,34)	100 (100)			
	p*	0,3382		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3223 wird der Anteil der Patienten aus Nordamerika gezeigt, bei welchem mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 genutzt wurde. Aus der AR101-Gruppe nutzten 1,66 % der Patienten und aus der Placebo-Gruppe kein Patient aus Nordamerika mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-3224: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, initiale Aufdosierung		70	24			
	Ja	1 (1,43)	0 (0)	0,0143 (-0,0333-0,0618)	-	1,056 (0,044-25,089)
	Nein	69 (98,57)	24 (100)			
	p*	1		0,0151		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3224 stellt den Anteil der Patienten aus Nordamerika dar, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 verwendete. Aus der AR101-Gruppe nutzte ein Patient und aus der Placebo-Gruppe kein Patient aus Europa mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-3225: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,955
Region Europa vs. Nordamerika	0,861	0,099-7,487	0,892

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3225 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa während der initialen Aufdosierung in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,892).

Tabelle 4-3226: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Dosissteigerung		302	100			
	Ja	30 (9,93)	5 (5)	0,0493 (-0,0144-0,1131)	2,0956 (0,7903-5,5565)	1,9868 (0,7923-4,9821)
	Nein	272 (90,07)	95 (95)			
	p*	0,1293		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3226 wird der Anteil der Patienten aus Nordamerika dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 nutzte. 9,93 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe verwendeten mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 5 %. Zwischen den beiden Behandlungsarmen lag kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Tabelle 4-3227: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Dosissteigerung		70	24			
	Ja	5 (7,14)	0 (0)	0,0714 (-0,0326-0,1755)	-	3,873 (0,222-67,564)
	Nein	65 (92,86)	24 (100)			
	p*	0,3239		0,005		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3227 zeigt den Anteil der Patienten aus Europa auf, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 verwendete. 7,14 % der Patienten aus dem AR101-Arm aus Europa nutzten mind. einmal während der Dosissteigerung Adrenalin als Notfallmedikation auf, 92,86 % taten dies nicht. Kein Patient aus Europa musste in dieser Phase Adrenalin als Notfallmedikation nutzen. Zwischen den Behandlungsgruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3228: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerung aufgeteilt nach aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,47	0,945-6,454	0,0651
Region Europa vs. Nordamerika	0,59	0,224-1,553	0,2852

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3228 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,2852).

Tabelle 4-3229: Anteil an Probanden aus Nordamerika mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Erhaltungsphase		302	100			
	Ja	19 (6,29)	3 (3)	0,0329 (-0,0185-0,0843)	2,1708 (0,6286-7,4961)	2,0971 (0,6339-6,9382)
	Nein	283 (93,71)	97 (97)			
	p*	0,2097		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3229 zeigt den Anteil der Patienten aus Nordamerika, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 nutzte. 6,29 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe verwendete mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 3 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-3230: Anteil an Probanden aus Europa mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Erhaltungsphase		70	24			
	Ja	5 (7,14)	1 (4,17)	0,0298 (-0,0836-0,1431)	1,7692 (0,1962-15,9523)	1,7143 (0,2107-13,9486)
	Nein	65 (92,86)	23 (95,83)			
	p*	1		0,0189		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3230 wird der Anteil der Patienten aus Europa dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 verwendete. 7,14 % der Patienten aus dem AR101-Arm aus Europa nutzten mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation, 92,86 % der Patienten taten dies nicht. In der Placebo-

Gruppe lag der Anteil der Patienten aus Europa, welcher Adrenalin als Notfallmedikation verwendete, bei 4,17 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3231: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,071	0,704-6,091	0,1859
Region Europa vs. Nordamerika	1,183	0,465-3,011	0,7241
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3231 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa während der Erhaltungsphase bezüglich der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt wurde zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen (p = 0,7241).

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Tabelle 4-3232: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		259	105			
	Ja	26 (10,04)	8 (7,62)	0,0242 (-0,0418-0,0902)	1,353 (0,5917-3,0937)	1,3176 (0,6166-2,8153)
	Nein	233 (89,96)	97 (92,38)			
	p*	0,4723		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-3232 ist der Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003 nutzte, dargestellt. 10,04 % der Patienten mit Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe verwendeten mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003, 89,96 % der Patienten taten dies nicht in dieser Phase. In der Placebo-Gruppe nutzten 7,62 % der Patienten mit Nachbeobachtung Adrenalin als Notfallmedikation. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-3233: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		113	19			
	Ja	26 (23,01)	0 (0)	0,2301 (0,0368-0,4234)	-	9,298 (0,59-146,515)
	Nein	87 (76,99)	19 (100)			
	p*	0,0243		0,0005		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3233 wird der Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung aufgezeigt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003 verwendete. Aus der AR101-Gruppe nutzten 23,01 % der Patienten ohne Nachbeobachtung mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation, die weiteren 76,99 % nutzten dies nicht. In der Placebo-Gruppe nutzte kein Patient Adrenalin als Notfallmedikation. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3234: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,075	0,948-4,541	0,0678
Alter 12-17 vs. 4-11	2,19	1,249-3,841	0,0062

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3234 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation auf. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0062).

Tabelle 4-3235: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, initiale Aufdosierung		259	105			
	Ja	1 (0,39)	0 (0)	0,0039 (-0,008-0,0157)	-	1,223 (0,05-29,783)
	Nein	258 (99,61)	105 (100)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3235 wird der Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung gezeigt, bei welchem mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 genutzt wurde. Aus der AR101-Gruppe verwendete ein Patient und aus der Placebo-Gruppe kein Patient mit Nachbeobachtung mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-3236: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, initiale Aufdosierung		113	19			
	Ja	5 (4,42)	0 (0)	0,0442 (-0,0485-0,137)	-	1,93 (0,111-33,563)
	Nein	108 (95,58)	19 (100)			
	p*	1		0,0166		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3236 zeigt den Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 verwendete. Aus der AR101-Gruppe verwendeten 5 Patienten (4,42 %) sowie aus

der Placebo-Gruppe kein Patient ohne Nachbeobachtung mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3237: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001- >999,999	0,9612
Alter 12-17 vs. 4-11	11,944	1,379-103,442	0,0243
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3237 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung während der initialen Aufdosierung in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation. Hierbei konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,0243).

Tabelle 4-3238: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Dosissteigerung		259	105			
	Ja	19 (7,34)	5 (4,76)	0,0257 (-0,0305- 0,082)	1,5833 (0,5753- 4,3575)	1,5405 (0,5906- 4,0181)
	Nein	240 (92,66)	100 (95,24)			
	p*	0,37		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-3238 wird der Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 nutzte. 92,66 % der Patienten mit Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe nutzten kein Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 95,24 % der Patienten mit Nachbeobachtung. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-3239: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Dosissteigerung		113	19			
	Ja	16 (14,16)	0 (0)	0,1416 (-0,017-0,3002)	-	5,789 (0,362-92,681)
	Nein	97 (85,84)	19 (100)			
	p*	0,1262		0,003		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3239 zeigt den Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung auf, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 nutzte. 16 Patienten aus dem AR101-Arm ohne Nachbeobachtung verwendeten mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation, in der Placebo-Gruppe waren es keine. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-3240: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,248	0,853-5,922	0,1012
Alter 12-17 vs. 4-11	1,783	0,909-3,497	0,0924

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3240 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 00924).

Tabelle 4-3241: Anteil an Probanden mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Erhaltungsphase		259	105			
	Ja	15 (5,79)	4 (3,81)	0,0198 (-0,0306-0,0703)	1,5523 (0,5029-4,7911)	1,5203 (0,5166-4,4739)
	Nein	244 (94,21)	101 (96,19)			
	p*	0,4412		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3241 zeigt den Anteil der Patienten mit Nachbeobachtung, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 verwendete. 5,79 % der Patienten mit Nachbeobachtung aus der AR101-Gruppe nutzten mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 3,81 %. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-3242: Anteil an Probanden ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Erhaltungsphase		113	19			
	Ja	9 (7,96)	0 (0)	0,0796 (-0,0428-0,2021)	-	3,333 (0,202-55,028)
	Nein	104 (92,04)	19 (100)			
	p*	0,3565		0,0091		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3242 wird der Anteil der Patienten ohne Nachbeobachtung dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 nutzte. 7,96 % der Patienten aus dem AR101-Arm ohne Nachbeobachtung

verwendeten mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation. In der Placebo-Gruppe war dies bei keinem Patienten der Fall. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3243: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,005	0,676-5,945	0,2099
Alter 12-17 vs. 4-11	1,223	0,535-2,797	0,6327
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3243 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung während der Erhaltungsphase bezüglich der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,6327).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-3244: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		198	65			
	Ja	27 (13,64)	6 (9,23)	0,0441 (-0,0488-0,1369)	1,5526 (0,6109-3,9461)	1,4773 (0,6384-3,4187)
	Nein	171 (86,36)	59 (90,77)			
	p*	0,3522		0,0005		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-3244 ist der Anteil der Patienten mit Asthma, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003 nutzte, gezeigt. 13,64 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe verwendeten mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 9,23 % der Patienten mit Asthma. Zwischen den Behandlungsgruppen lag kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Tabelle 4-3245: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		174	59			
	Ja	25 (14,37)	2 (3,39)	0,1098 (0,0153-0,2043)	4,7819 (1,097-20,8447)	4,2385 (1,0351-17,3552)
	Nein	149 (85,63)	57 (96,61)			
	p*	0,0228		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3245 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma aufgezeigt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003nutzte. Aus der AR101-Gruppe verwendeten 14,37 % der Patienten ohne Asthma mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation, die weiteren 85,63 % taten dies nicht. In der Placebo-Gruppe verwendeten 3,39 % der Patienten ohne Asthma Adrenalin als Notfallmedikation.

Tabelle 4-3246: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,355	1,086-5,107	0,0301
Asthma Nein vs. Ja	0,917	0,532-1,581	0,7543

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3246 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,7543).

Tabelle 4-3247: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, initiale Aufdosierung		198	65			
	Ja	3 (1,52)	0 (0)	0,0152 (-0,0146-0,0449)	-	2,322 (0,122-44,373)
	Nein	195 (98,48)	65 (100)			
	p*	1		0,0002		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3247 wird der Anteil der Patienten mit Asthma gezeigt, bei welchem mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 genutzt wurde. Aus der AR101-Gruppe nutzten drei Patienten sowie aus der Placebo-Gruppe kein Patient mit Asthma mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen konnte kein statistisch signifikanter Effekt nachgewiesen werden.

Tabelle 4-3248: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, initiale Aufdosierung		174	59			
	Ja	3 (1,72)	0 (0)	0,0172 (-0,016-0,0505)	-	2,4 (0,126-45,791)
	Nein	171 (98,28)	59 (100)			
	p*	0,5733		0,0003		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3248 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 verwendete. Aus der AR101-Gruppe nutzten 3 Patienten ohne Asthma mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation, in der Placebo-Gruppe war dies bei keinem Patienten der

Fall. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen konnte kein statistisch signifikanter Effekt nachgewiesen werden.

Tabelle 4-3249: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,955
Asthma Nein vs. Ja	1,14	0,227-5,725	0,8732

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3249 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der Aufdosierung in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8732).

Tabelle 4-3250: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Dosissteigerung		198	65			
	Ja	18 (9,09)	3 (4,62)	0,0448 (-0,0312-0,1207)	2,0667 (0,5886-7,2558)	1,9697 (0,5994-6,4726)
	Nein	180 (90,91)	62 (95,38)			
	p*	0,2481		0,0002		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3250 wird der Anteil der Patienten mit Asthma dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 nutzte. 9,09 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe nutzten mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 4,62 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Gruppen vor.

Tabelle 4-3251: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Dosissteigerung		174	59			
	Ja	17 (9,77)	2 (3,39)	0,0638 (-0,017-0,1446)	3,086 (0,6912-13,7777)	2,8822 (0,6862-12,1054)
	Nein	157 (90,23)	57 (96,61)			
	p*	0,1696		0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3251 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma auf, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC003 verwendete. 9,77 % der Patienten aus dem AR101-Arm ohne Asthma nutzten mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation auf, in der Placebo-Gruppe waren es 3,39 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-3252: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,472	0,947-6,457	0,0646
Asthma Nein vs. Ja	1,028	0,537-1,968	0,9339

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3252 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der Dosissteigerungsphase hinsichtlich der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9339).

Tabelle 4-3253: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Erhaltungsphase		198	65			
	Ja	12 (6,06)	3 (4,62)	0,0145 (-0,0505-0,0794)	1,3333 (0,3643-4,8796)	1,3131 (0,3824-4,5093)
	Nein	186 (93,94)	62 (95,38)			
	p*	1		0,0007		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3253 zeigt den Anteil der Patienten mit Asthma, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 nutzte. 6,06 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe verwendete mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 4,62 %. Ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hier nicht vor.

Tabelle 4-3254: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC003

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Erhaltungsphase		174	59			
	Ja	12 (6,9)	1 (1,69)	0,052 (-0,0158-0,1198)	4,2963 (0,5465-33,7735)	4,069 (0,5406-30,6276)
	Nein	162 (93,1)	58 (98,31)			
	p*	0,1931		0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3254 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 verwendete. 6,9 % der Patienten aus dem AR101-Arm ohne Asthma nutzten mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation, 93,1 % der Patienten taten es nicht. In der Placebo-Gruppe

musste ein Patient Adrenalin als Notfallmedikation verwenden. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-3255: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,069	0,703-6,083	0,1866
Asthma Nein vs. Ja	0,98	0,456-2,109	0,9598
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3255 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der Erhaltungsphase bezüglich der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen beobachtet werden (p = 0,9598).

Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004

→Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)

Tabelle 4-3256: Anzahl der Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004 bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren

	Kohorte	
4 - 11 Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3a n/N (%)
Ja	7 (100)	5 (100)
TOTAL	7 (100)	5 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-3256 zeigt die Anzahl der Adrenalin-Verwendungen als Notfallmedikation bei den Patienten 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004. In der Kohorte 1 gab es 7 Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation bei den Patienten 4 - 11 Jahren, in der Kohorte 3A waren es 5.

Tabelle 4-3257: Anzahl der Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004 bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren

	Kohorte	
12 - 17 Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3a n/N (%)
Ja	5 (100)	6 (100)
TOTAL	5 (100)	6 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-3257 wird die Adrenalin-Verwendungen als Notfallmedikation bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt. 5 Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation wurden bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Kohorte 1 beobachtet, 5 waren es in der Kohorte 3A.

Tabelle 4-3258: Anteil an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		63	22
	Ja	4 (6,3)	2 (9,1)
	Nein	59 (93,7)	20 (90,9)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-3258 zeigt den Anteil der Patienten 4 - 11 Jahren, welcher mind. eine Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004 aufwies. In der Kohorte 1 wiesen 6,3 % der Patienten 4 - 11 Jahren mind. eine Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation auf. 9,1 % waren es in der Kohorte 3A.

Tabelle 4-3259: Anteil an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		46	9
	Ja	3 (6,5)	2 (22,2)
	Nein	43 (93,5)	7 (77,8)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-3259 ist der Anteil an Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC004 aufgeführt, welcher mind. eine Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation aufwies. 6,5 % der Patienten in der Kohorte 1 sowie 22,2 % der Patienten aus der Kohorte 3A nahmen mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation.

Tabelle 4-3260: Anzahl der Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004 bei den weiblichen Patienten

	Kohorte

Weiblich Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3a n/N (%)
Ja	6 (100)	7 (100)
TOTAL	6 (100)	7 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-3260 zeigt die Anzahl der Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004. In der Kohorte 1 traten 6 Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation bei den weiblichen Patienten auf, in der Kohorte 3A waren es 7.

Tabelle 4-3261: Anzahl der Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004 bei den männlichen Patienten

	Kohorte	
Männlich Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3a n/N (%)
Ja	6 (100)	4 (100)
TOTAL	6 (100)	4 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-3261 wird die Anzahl der Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004 dargestellt. 6 Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation wurden bei den männlichen Patienten in der Kohorte 1 beobachtet, 4 waren es in der Kohorte 3A.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-3262: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		52	14
	Ja	3 (5,8)	2 (14,3)
	Nein	49 (94,2)	12 (85,7)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-3262 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten, welcher mind. eine Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004 aufwies. In der Kohorte 1 nutzten 5,8 % der weiblichen Patienten mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation. 14,3 % waren es in der Kohorte 3A.

Tabelle 4-3263: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		57	17
	Ja	4 (7)	2 (11,8)
	Nein	53 (93)	15 (88,2)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-3263 ist der Anteil an männlichen Patienten in der Studie ARC004 aufgeführt, welcher mind. eine Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation aufwies. 7 % der männlichen Patienten in der Kohorte 1 sowie 11,8 % der männlichen Patienten aus der Kohorte 3A wiesen diese auf.

Tabelle 4-3264: Anzahl der Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie bei den Patienten mit Asthma

	Kohorte	
Mit Asthma Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3a n/N (%)
Ja	6 (100)	2 (100)
TOTAL	6 (100)	2 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-3264 zeigt die Anzahl der Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004. In der Kohorte 1 waren 6 Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation bei den Patienten mit Asthma nachzuweisen, in der Kohorte 3A waren es 2.

Tabelle 4-3265: Anzahl der Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004 bei den Patienten ohne Asthma

	Kohorte	
Ohne Asthma Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3a n/N (%)
Ja	6 (100)	9 (100)
TOTAL	6 (100)	9 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-3265 wird die Anzahl der Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004 dargestellt. 6 Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation traten bei den Patienten ohne Asthma in der Kohorte 1 auf, 9 waren es in der Kohorte 3A.

Tabelle 4-3266: Anteil an Probanden mit Asthma mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		47	14
	Ja	4 (8,5)	1 (7,1)
	Nein	43 (91,5)	13 (92,9)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-3266 zeigt den Anteil der Patienten mit Asthma, welcher mind. eine Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004 aufwies. In der Kohorte 1 wurde bei 8,5 % der Patienten mit Asthma mind. eine Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation beobachtet. 7,1 % waren es in der Kohorte 3A.

Tabelle 4-3267: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC004

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		62	17
	Ja	3 (4,8)	3 (17,6)
	Nein	59 (85,2)	14 (82,4)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-3267 ist der Anteil an Patienten ohne Asthma in der Studie ARC004 aufgeführt, welcher mind. eine Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation zeigte. 4,8 % der Patienten in der Kohorte 1 sowie 17,6 % der Patienten ohne Asthma aus der Kohorte 3A wiesen diese auf.

Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC010

→Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)

Tabelle 4-3268: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		97	30			
	Ja	5 (5,15)	1 (3,33)	0,0182 (-0,0687-0,1051)	1,5761 (0,1769-14,0437)	1,5464 (0,1879-12,7248)
	Nein	92 (94,85)	29 (96,67)			
	p*	1		0,0117		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3268 ist der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC010 nutzte, dargestellt. 5,15 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe nutzten mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC010, 94,85 % der Patienten nutzten dies nicht. In der Placebo-Gruppe nutzten 3,33 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren Adrenalin als

Notfallmedikation. Zwischen den Behandlungsgruppen lag kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Tabelle 4-3269: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		35	13			
	Ja	4 (11,43)	0 (0)	0,1143 (-0,0617-0,2902)	-	3,5 (0,201-60,866)
	Nein	31 (88,57)	13 (100)			
	p*	0,5627		0,0174		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3269 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgezeigt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC010 verwendete. Aus der AR101-Gruppe verwendeten 11,43 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation, in der Placebo-Gruppe waren es keiner der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3270: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,17	0,388-25,886	0,2815
Alter 12-17 vs. 4-11	1,899	0,508-7,097	0,3405

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3270 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,3405).

Tabelle 4-3271: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, initiale Aufdosierung		97	30			
	Ja	1 (1,03)	0 (0)	0,0103 (-0,0259-0,0465)	-	0,949 (0,04-22,707)
	Nein	96 (98,97)	30 (100)			
	p*	1		0,0084		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3271 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren gezeigt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 nutzte. Aus der AR101-Gruppe nutzte ein Patient sowie aus der Placebo-Gruppe kein Patient zwischen 4 - 11 Jahren Adrenalin als Notfallmedikation. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden. Die Patienten zwischen 12 – 17 Jahren nutzten in dieser Phase kein Adrenalin als Notfallmedikation.

Tabelle 4-3272: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9561
Alter 12-17 vs. 4-11	<0,001	<0,001->999,999	0,9539

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3272 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der initialen Aufdosierung hinsichtlich der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen festgestellt werden (p = 0,9539).

Tabelle 4-3273: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Dosissteigerung		97	30			
	Ja	3 (3,09)	1 (3,33)	-0,0024 (-0,0739-0,0691)	0,9255 (0,0927-9,242)	0,9278 (0,1002-8,5928)
	Nein	94 (96,91)	29 (96,67)			
	p*	1		0,0187		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3273 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 nutzte. 3,09 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe verwendeten Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 3,33 %. Zwischen diesen Behandlungsgruppen konnte kein statistisch signifikanter Effekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3274: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Dosissteigerung		35	13			
	Ja	2 (5,71)	0 (0)	0,0571 (-0,0701-0,1844)	-	1,944 (0,099-38,003)
	Nein	33 (94,29)	13 (100)			
	p*	1		0,0342		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3274 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren auf, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 nutzte. 5,71 % der Patienten aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren verwendeten Adrenalin als Notfallmedikation auf, in der Placebo-Gruppe wurde dies bei

keinem Patienten beobachtet. Dieser Behandlungseffekt zeigte sich statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-3275: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,674	0,19-14,767	0,6427
Alter 12-17 vs. 4-11	1,359	0,24-7,688	0,7289
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-3275 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Dosissteigerung in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation dargestellt. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,7289).

Tabelle 4-3276: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Erhaltungsphase		97	30			
	Ja	2 (2,06)	0 (0)	0,0206 (-0,0304- 0,0716)	-	1,582 (0,078- 32,075)
	Nein	95 (97,94)	30 (100)			
	p*	1		0,0066		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-3276 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 verwendete. 2,06 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe nutzten Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe wurde dies bei keinem Patienten zwischen 4 – 11 Jahren festgestellt. Dieser Behandlungseffekt zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-3277: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Erhaltungsphase		35	13			
	Ja	2 (5,71)	0 (0)	0,0571 (-0,0701-0,1844)	-	1,944 (0,099-38,003)
	Nein	33 (94,29)	13 (100)			
	p*	1		0,0342		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der

Tabelle 4-3277 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 verwendete. 5,71 % der Patienten aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren nutzten Adrenalin als Notfallmedikation. In der Placebo-Gruppe nutzte keiner der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren Adrenalin als Notfallmedikation. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3278: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001- >999,999	0,9609
Alter 12-17 vs. 4-11	2,879	0,39-21,262	0,3
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-3278 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Erhaltungsphase bezüglich der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen konnte nachgewiesen werden (p = 0,3).

→Geschlecht (Weiblich; Männlich)

Tabelle 4-3279: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		64	16			
	Ja	4 (6,25)	1 (6,25)	0 (-0,1326-0,1326)	1 (0,104-9,6135)	1 (0,1198-8,3455)
	Nein	60 (93,75)	15 (93,75)			
	p*	1		0,0748		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3279 ist der Anteil der weiblichen Patienten, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC010 verwendete, dargestellt. 6,25 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe nutzten Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der weiblichen Patienten ebenfalls bei 6,25 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-3280: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		68	27			
	Ja	5 (7,35)	0 (0)	0,0735 (-0,026-0,1731)	-	4,464 (0,255-78,073)
	Nein	63 (92,65)	27 (100)			
	p*	0,3169		0,003		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3280 zeigt den Anteil der männlichen Patienten, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC010 nutzte. Aus der AR101-Gruppe nutzten 7,35 % der männlichen Patienten Adrenalin als Notfallmedikation, die weiteren

92,65 % der männlichen Patienten taten dies nicht. In der Placebo-Gruppe musste kein männlicher Patient mindestens einmal Adrenalin als Notfallmedikation verwenden. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3281: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,034	0,371-24,789	0,3003
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,12	0,31-4,046	0,8624
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-3281 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8624).

Tabelle 4-3282: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, initiale Aufdosierung		68	27			
	Ja	1 (1,47)	0 (0)	0,0147 (-0,0308- 0,0602)	-	1,217 (0,051- 28,982)
	Nein	67 (98,53)	27 (100)			
	p*	1		0,0107		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-3282 zeigt den Anteil der männlichen Patienten auf, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 nutzte. Einer der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe sowie kein männlicher Patient aus der Placebo-Gruppe verwendeten Adrenalin als Notfallmedikation. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3283: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9674
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	<0,001	<0,001->999,999	0,9584
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-3283 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Aufdosierung bezüglich der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation an. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen hierbei nachgewiesen werden (p = 0,9584).

Tabelle 4-3284: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Dosissteigerung		64	16			
	Ja	3 (4,69)	1 (6,25)	-0,0156 (-0,135-0,1038)	0,7377 (0,0716-7,6018)	0,75 (0,0834-6,7408)
	Nein	61 (95,31)	15 (93,75)			
	p*	1		0,0914		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-3284 wird der Anteil der weiblichen Patienten dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 verwendete. 4,69 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe nutzten Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 6,25 %. Zwischen den beiden Behandlungsarmen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3285: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Dosissteigerung		68	27			
	Ja	2 (2,94)	0 (0)	0,0294 (-0,0346-0,0934)	-	2,029 (0,101-40,937)
	Nein	66 (97,06)	27 (100)			
	p*	1		0,0078		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3285 zeigt den Anteil der männlichen Patienten auf, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 nutzte. 2,94 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm verwendeten Adrenalin als Notfallmedikation, in der Placebo-Gruppe war es keiner der männlichen Patienten. Der Behandlungseffekt zwischen den Gruppen zeigte sich statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-3286: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,503	0,169-13,394	0,7152
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	2,375	0,421-13,402	0,3274

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3286 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten Jahren während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,3274).

Tabelle 4-3287: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Erhaltungsphase		64	16			
	Ja	1 (1,56)	0 (0)	0,0156 (-0,0452-0,0765)	-	0,785 (0,033-18,425)
	Nein	63 (98,44)	16 (100)			
	p*	1		0,0377		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3287 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 verwendete. Eine weibliche Patientin aus der AR101-Gruppe sowie keine weibliche Patientin aus der Placebo-Gruppe nutzten Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC010. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3288: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Erhaltungsphase		68	27			
	Ja	3 (4,41)	0 (0)	0,0441 (-0,0338-0,1221)	-	2,841 (0,152-53,237)
	Nein	65 (95,59)	27 (100)			
	p*	0,5556		0,0057		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3288 wird der Anteil der männlichen Patienten dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 nutzte. 4,41% der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm verwendeten Adrenalin als Notfallmedikation. Im Placebo-Arm war dies bei keinem männlichen Patienten zu beobachten. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3289: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9618
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,344	0,035-3,395	0,3609
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-3289 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Erhaltungsphase bezüglich der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,3609).

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-3290: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		56	14			
	Ja	3 (5,36)	0 (0)	0,0536 (-0,065-0,1722)	-	1,842 (0,101-33,747)
	Nein	53 (94,64)	14 (100)			
	p*	1		0,0302		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-3290 ist der Anteil der Patienten mit Asthma, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC010 nutzte, gezeigt. 5,36 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe verwendeten Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe wurde dies bei keinem der Patienten mit Asthma beobachtet. Zwischen den Behandlungsgruppen lag kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Tabelle 4-3291: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		76	29			
	Ja	6 (7,89)	1 (3,45)	0,0445 (-0,0622-0,1512)	2,4 (0,2763-20,8501)	2,2895 (0,2879-18,2042)
	Nein	70 (92,11)	28 (96,55)			
	p*	0,6705		0,0074		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3291 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma aufgezeigt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC010nutzte. Aus der AR101-Gruppe verwendeten 7,89 % der Patienten ohne Asthma Adrenalin als Notfallmedikation, die weiteren 92,11 % taten dies nicht. In der Placebo-Gruppe verwendeten 3,45 % der Patienten ohne Asthma Adrenalin als Notfallmedikation. Es lag kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Tabelle 4-3292: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,236	0,396-26,447	0,2733
Asthma Nein vs. Ja	1,709	0,424-6,891	0,4516

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3292 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,4516).

Tabelle 4-3293: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, initiale Aufdosierung		76	29			
	Ja	1 (1,32)	0 (0)	0,0132 (-0,0284-0,0547)	-	1,169 (0,049-27,905)
	Nein	75 (98,68)	29 (100)			
	p*	1		0,0088		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3293 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC010 verwendete. Aus der AR101-Gruppe nutzte ein Patient (1,3 %) ohne Asthma Adrenalin als Notfallmedikation, in der Placebo-Gruppe war dies bei keinem Patienten der Fall. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen konnte kein statistisch signifikanter Effekt nachgewiesen werden. Bei den Patienten mit Asthma wurden keine Verwendungen von Adrenalin als Notfallmedikation in dieser Phase festgestellt.

Tabelle 4-3294: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9686
Asthma Nein vs. Ja	>999,999	<0,001->999,999	0,9616

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3294 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der initialen Aufdosierung in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9616).

Tabelle 4-3295: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Dosissteigerung		56	14			
	Ja	2 (3,57)	0 (0)	0,0357 (-0,0619-0,1333)	-	1,316 (0,067-25,98)
	Nein	54 (96,43)	14 (100)			
	p*	1		0,0377		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3295 wird der Anteil der Patienten mit Asthma dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 nutzte. 3,57 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe nutzten Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe kam dies nicht vor bei den Patienten mit Asthma Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Gruppen vor.

Tabelle 4-3296: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Dosissteigerung		76	29			
	Ja	3 (3,95)	1 (3,45)	0,005 (-0,0769-0,0869)	1,1507 (0,1148-11,5315)	1,1447 (0,124-10,565)
	Nein	73 (96,05)	28 (96,55)			
	p*	1		0,0178		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3296 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma auf, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC010 verwendete. 3,95 % der Patienten aus dem AR101-Arm ohne Asthma nutzten Adrenalin als

Notfallmedikation auf, in der Placebo-Gruppe waren es 3,45 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-3297: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,707	0,193-15,123	0,631
Asthma Nein vs. Ja	1,396	0,247-7,876	0,7058
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-3297 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der Dosissteigerungsphase hinsichtlich der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,7058).

Tabelle 4-3298: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Erhaltungsphase		56	14			
	Ja	2 (3,57)	0 (0)	0,0357 (-0,0619- 0,1333)	-	1,316 (0,067- 25,98)
	Nein	54 (96,43)	14 (100)			
	p*	1		0,0377		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-3298 zeigt den Anteil der Patienten mit Asthma, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 nutzte. 3,57 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe verwendete Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe wurde dies bei keinem Patienten mit Asthma nachgewiesen. Ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hier nicht vor.

Tabelle 4-3299: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Erhaltungsphase der Studie ARC010

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Erhaltungsphase		76	29			
	Ja	2 (2,63)	0 (0)	0,0263 (-0,0322-0,0848)	-	1,948 (0,096-39,403)
	Nein	74 (97,37)	29 (100)			
	p*	1		0,0066		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3299 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 verwendete. 2,63 % der Patienten aus dem AR101-Arm ohne Asthma nutzten Adrenalin als Notfallmedikation, 97,37 % der Patienten taten es nicht. In der Placebo-Gruppe musste kein Patient ohne Asthma Adrenalin als Notfallmedikation verwenden. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-3300: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9636
Asthma Nein vs. Ja	0,73	0,1-5,344	0,7564

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3300 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der Erhaltungsphase bezüglich der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen beobachtet werden (p = 0,7564).

Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC007

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre*

Tabelle 4-3301: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		226	114			
	Ja	17 (7,52)	7 (6,14)	0,0138 (-0,0439-0,0715)	1,2433 (0,5002-3,0904)	1,225 (0,5231-2,8688)
	Nein	209 (92,48)	107 (93,86)			
	p*	0,6386		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3301 ist der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC007 nutzte, dargestellt. 7,52 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe nutzten Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC007, 92,48 % der Patienten nutzten dies nicht. In der Placebo-Gruppe nutzten 6,14 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren Adrenalin als Notfallmedikation. Zwischen den Behandlungsgruppen lag kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Tabelle 4-3302: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		111	54			
	Ja	20 (18,02)	2 (3,7)	0,1431 (0,0326-0,2537)	5,7143 (1,2841-25,4297)	4,8649 (1,1798-20,0603)
	Nein	91 (81,98)	52 (96,3)			
	p*	0,0111		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3302 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aufgezeigt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC007 verwendete. Aus der AR101-Gruppe verwendeten 18,02 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren Adrenalin als Notfallmedikation, in der Placebo-Gruppe waren es 3,7 %.

Tabelle 4-3303: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,181	1,024-4,647	0,0433
Alter 12-17 vs. 4-11	2,028	1,097-3,748	0,0241
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-3303 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation auf. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,0241).

Tabelle 4-3304: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, initiale Aufdosierung		226	114			
	Ja	2 (0,88)	2 (1,75)	0,0087 (-0,0156- 0,033)	2 (0,2781- 14,3851)	1,0088 (0,9815- 1,0369)
	Nein	224 (099,12)	112 (98,25)			
	p*	0,6044		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

In der Tabelle 4-3304 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren gezeigt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 nutzte. Aus der AR101-Gruppe nutzten 0,88 % der Patienten sowie aus der Placebo-Gruppe 1,75 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren Adrenalin als Notfallmedikation. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3305: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, initiale Aufdosierung		111	54			
	Ja	4 (3,6)	0 (0)	0,036 (-0,014-0,086)	-	4,42 (0,242-80,647)
	Nein	107 (96,4)	54 (100)			
	p*	0,3043		0,0002		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3305 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren gezeigt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 verwendete. Aus der AR101-Gruppe verwendeten 3,6 % der Patienten sowie aus der Placebo-Gruppe kein Patient zwischen 12 - 17 Jahren Adrenalin als Notfallmedikation. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3306: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,496	0,298-7,505	0,6243
Alter 12-17 vs. 4-11	2,082	0,514-8,432	0,3044
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall			

Die Tabelle 4-3306 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Aufdosierung hinsichtlich der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation. Hierbei konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen festgestellt werden (p = 0,3044).

Tabelle 4-3307: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Dosissteigerung		226	114			
	Ja	13 (5,75)	5 (4,39)	0,0137 (-0,0368-0,0641)	1,3305 (0,4624-3,8285)	1,3115 (0,4793-3,5884)
	Nein	213 (94,25)	109 (95,61)			
	p*	0,5953		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3307 wird der Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 nutzte. 5,75 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe verwendeten Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 4,39 %. Zwischen diesen Behandlungsgruppen konnte kein statistisch signifikanter Effekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3308: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Dosissteigerung		111	54			
	Ja	19 (17,12)	2 (3,7)	0,1341 (0,0258-0,2425)	5,3696 (1,2027-23,9729)	4,6216 (1,1168-19,1254)
	Nein	92 (82,88)	52 (96,3)			
	p*	0,0153		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3308 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren auf, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 nutzte. 17,12 % der Patienten aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren

verwendeten Adrenalin als Notfallmedikation auf, in der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 3,7 %.

Tabelle 4-3309: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,423	1,041-5,64	0,04
Alter 12-17 vs. 4-11	2,618	1,349-5,079	0,0044
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-3309 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der Dosissteigerung in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation dargestellt. Es konnte ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,0044).

Tabelle 4-3310: Anteil an Probanden zwischen 4 – 11 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der 300 mg täglich der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, 300 mg täglich		226	114			
	Ja	3 (1,33)	0 (0)	0,0133 (-0,0078- 0,0343)	-	3,546 (0,185- 68,069)
	Nein	223 (98,67)	114 (100)			
	p*	0,5536		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Die Tabelle 4-3310 zeigt den Anteil der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 verwendete. 1,33 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe nutzten Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe wurde dies bei keinem Patienten zwischen 4 – 11 Jahren festgestellt. Dieser Behandlungseffekt zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-3311: Anteil an Probanden zwischen 12 – 17 Jahren mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der 300 mg täglich der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, 300 mg täglich		111	54			
	Ja	2 (1,8)	0 (0)	0,018 (-0,0176-0,0536)	-	2,455 (0,12-50,265)
	Nein	109 (98,2)	54 (100)			
	p*	1		0,0005		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der

Tabelle 4-3311 wird der Anteil der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 verwendete. 2 Patienten (1,8 %) aus dem AR101-Arm zwischen 12 - 17 Jahren nutzten Adrenalin als Notfallmedikation. In der Placebo-Gruppe nutzte keiner der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren Adrenalin als Notfallmedikation. Zwischen den Behandlungsgruppen war kein statistisch signifikanter Effekt erkennbar.

Tabelle 4-3312: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001- >999,999	0,9519
Alter 12-17 vs. 4-11	1,364	0,225-8,283	0,7359
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-1843 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren während der 300 mg täglich bezüglich der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen konnte nachgewiesen werden (p = 0,7359).

→Geschlecht (Weiblich; Männlich)

Tabelle 4-3313: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		119	66			
	Ja	17 (14,29)	2 (3,03)	0,1126 (0,0212-0,2039)	5,3333 (1,1923-23,8576)	4,7143 (1,1237-19,7775)
	Nein	102 (85,71)	64 (96,97)			
	p*	0,0157		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3313 ist der Anteil der weiblichen Patienten, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC007 verwendete, dargestellt. 14,29 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe nutzten Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil der weiblichen Patienten bei 3,03 %.

Tabelle 4-3314: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studienphase der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		218	102			
	Ja	20 (9,17)	7 (6,86)	0,0231 (-0,0422-0,0885)	1,3709 (0,5602-3,3543)	1,3368 (0,5841-3,0596)
	Nein	198 (90,83)	95 (93,14)			
	p*	0,4881		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3314 zeigt den Anteil der männlichen Patienten, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC007 nutzte. Aus der AR101-Gruppe nutzten 9,17 % der männlichen Patienten Adrenalin als Notfallmedikation, die weiteren 90,83 % der männlichen Patienten taten dies nicht. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil der

männlichen Patienten mit mindestens einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation bei 6,86 %. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3315: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation (Gesamtraten) aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,203	1,036-4,683	0,0402
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,278	0,687-2,376	0,4386
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-3315 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,4386).

Tabelle 4-3316: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, initiale Aufdosierung		119	66			
	Ja	1 (0,84)	0 (0)	-0,0084 (-0,0305-0,0137)	-	0,995 (0,967-1,024)
	Nein	118 (99,16)	66 (100)			
	p*	1		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

In der Tabelle 4-3316 wird der Anteil der weiblichen Patienten gezeigt, bei welchem mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 beobachtet wurden. Aus der AR101-Gruppe verwendete eine weibliche Patientin sowie aus der Placebo-Gruppe keine weibliche Patientin Adrenalin als Notfallmedikation. Zwischen den Behandlungsgruppen konnte kein statistisch signifikanter Effekt nachgewiesen werden.

Tabelle 4-3317: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, initiale Aufdosierung		218	102			
	Ja	5 (2,29)	2 (1,96)	0,0033 (-0,0311-0,0377)	1,1737 (0,2239-6,1541)	1,1697 (0,2308-5,9278)
	Nein	213 (97,71)	100 (98,04)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3317 zeigt den Anteil der männlichen Patienten auf, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 nutzte. 2,29 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 1,96 % der männlichen Patienten aus der Placebo-Gruppe verwendeten Adrenalin als Notfallmedikation. Es konnte kein statistisch signifikanter Effekt nachgewiesen werden.

Tabelle 4-3318: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,445	0,287-7,259	0,6552
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,246	0,03-2,018	0,1915

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3318 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Aufdosierung bezüglich der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation an. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen hierbei nachgewiesen werden (p = 0,1915).

Tabelle 4-3319: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Dosissteigerung		119	66			
	Ja	15 (12,61)	2 (3,03)	0,0957 (0,0089-0,1826)	4,6154 (1,0217-20,8489)	4,1597 (0,9812-17,6344)
	Nein	104 (87,39)	64 (96,97)			
	p*	0,0308		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3319 wird der Anteil der weiblichen Patienten dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 verwendete. 12,61 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe nutzten Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 3,03 %. Zwischen den beiden Behandlungsarmen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3320: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Dosissteigerung		218	102			
	Ja	17 (7,8)	5 (4,9)	0,029 (-0,0305-0,0885)	1,6408 (0,588-4,5783)	1,5908 (0,6037-4,1924)
	Nein	201 (92,2)	97 (95,1)			
	p*	0,34		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3320 zeigt den Anteil der männlichen Patienten auf, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 nutzte. 7,8 % der männlichen Patienten aus dem AR101-Arm verwendeten Adrenalin als

Notfallmedikation, in der Placebo-Gruppe waren es 5,9 % der männlichen Patienten. Der Behandlungseffekt zwischen den Gruppen zeigte sich statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-3321: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,452	1,057-5,685	0,0367
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,416	0,728-2,751	0,3052

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3321 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten Jahren während der Dosissteigerungsphase in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation dargestellt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden (p = 0,3052).

Tabelle 4-3322: Anteil an weiblichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der 300 mg täglich der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, 300 mg täglich		119	66			
	Ja	4 (3,36)	0 (0)	0,0336 (-0,0101-0,0774)	-	5,025 (0,275-91,919)
	Nein	115 (96,64)	66 (100)			
	p*	0,2986		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3322 zeigt den Anteil der weiblichen Patienten, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 verwendete. 3,36 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe nutzten Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC007, 96,64 % taten dies in dieser Phase nicht. In der Placebo-Gruppe nutzte keine der weiblichen Patientinnen Adrenalin als Notfallmedikation. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3323: Anteil an männlichen Probanden mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der 300 mg täglich der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, 300 mg täglich		218	102			
	Ja	1 (0,46)	0 (0)	0,0046 (-0,0085-0,0177)	-	1,411 (0,058-34,342)
	Nein	217 (99,54)	102 (100)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3323 wird der Anteil der männlichen Patienten dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 nutzte. Ein männlicher Patient (0,46 %) aus dem AR101-Arm sowie kein männlicher Patient aus dem Placebo-Arm verwendeten Adrenalin als Notfallmedikation. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3324: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der 300 mg täglich aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9422
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	7,548	0,834-68,319	0,0721

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3324 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten während der Erhaltungsphase bezüglich der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0721).

→Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)

Tabelle 4-3325: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		176	77			
	Ja	25 (14,2)	5 (6,49)	0,0771 (-0,0095-0,1637)	2,3841 (0,8767-6,4831)	2,1875 (0,8699-5,5005)
	Nein	151 (85,8)	72 (93,51)			
	p*	0,0809		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3325 ist der Anteil der Patienten mit Asthma, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC007 nutzte, gezeigt. 14,2 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe verwendeten Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe waren es 6,49 % der Patienten mit Asthma. Zwischen den Behandlungsgruppen lag kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Tabelle 4-3326: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der gesamten Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamte Studie		161	91			
	Ja	12 (7,45)	4 (4,4)	0,0306 (-0,0321-0,0933)	1,7517 (0,548-5,5994)	1,6957 (0,5633-5,1042)
	Nein	149 (92,55)	87 (95,6)			
	p*	0,339		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3326 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma aufgezeigt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC007nutzte. Aus der AR101-Gruppe verwendeten 7,45 % der Patienten ohne Asthma Adrenalin als Notfallmedikation, die weiteren 92,55 % taten dies nicht. In der Placebo-Gruppe verwendeten 4,4 % der Patienten

ohne Asthma Adrenalin als Notfallmedikation. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3327: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation (Gesamtraten) aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,103	0,987-4,48	0,054
Asthma Nein vs. Ja	0,52	0,275-0,983	0,0443
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-3327 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden ($p = 0,0443$).

Tabelle 4-3328: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, initiale Aufdosierung		176	77			
	Ja	5 (2,84)	0 (0)	-0,0284 (-0,0657- 0,0089)	-	4,847 (0,271- 86,585)
	Nein	171 (97,16)	77 (100)			
	p*	0,3269		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

In der Tabelle 4-3328 wird der Anteil der Patienten mit Asthma gezeigt, bei welchem mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 genutzt wurde. Aus der AR101-Gruppe nutzten 2,84 % der Patienten sowie aus der Placebo-Gruppe kein Patient mit Asthma Adrenalin als Notfallmedikation. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3329: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, initiale Aufdosierung		161	91			
	Ja	1 (0,62)	2 (2,2)	-0,0158 (-0,0436-0,0121)	0,2781 (0,0249-3,1103)	0,2826 (0,026-3,0739)
	Nein	160 (99,38)	89 (97,8)			
	p*	0,2963		0,0002		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3329 wird der Anteil der Patienten ohne Asthma dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 verwendete. Aus der AR101-Gruppe nutzte ein Patient ohne Asthma Adrenalin als Notfallmedikation, in der Placebo-Gruppe war dies bei keinem Patienten der Fall. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen konnte kein statistisch signifikanter Effekt nachgewiesen werden.

Tabelle 4-3330: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,459	0,29-7,328	0,6466
Asthma Nein vs. Ja	0,61	0,144-2,584	0,5017

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3330 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der Aufdosierung in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,5017).

Tabelle 4-3331: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Dosissteigerung		176	77			
	Ja	20 (11,36)	5 (6,49)	0,0487 (-0,0312-0,1286)	1,8462 (0,6664-5,1146)	1,75 (0,6818-4,492)
	Nein	156 (88,64)	72 (93,51)			
	p*	0,2323		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3331 wird der Anteil der Patienten mit Asthma dargestellt, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 nutzte. 11,36 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe nutzten Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe lag dieser Anteil bei 6,49 %. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Gruppen vor.

Tabelle 4-3332: Anteil an Probanden ohne Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Dosissteigerung der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, Dosissteigerung		161	91			
	Ja	12 (7,45)	2 (2,2)	0,0526 (-0,0063-0,1114)	3,5839 (0,784-16,3831)	3,3913 (0,7761-14,8193)
	Nein	149 (92,55)	89 (97,8)			
	p*	0,0802		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3332 zeigt den Anteil der Patienten ohne Asthma auf, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerungsphase in der Studie ARC007 verwendete. 7,45 % der Patienten aus dem AR101-Arm ohne Asthma nutzten Adrenalin als Notfallmedikation auf, in der Placebo-Gruppe waren es 2,2 %. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-3333: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,336	1,006-5,421	0,0484
Asthma Nein vs. Ja	0,556	0,281-1,101	0,0921
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-3333 sind die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der Dosissteigerungsphase hinsichtlich der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation dargestellt. Es konnte hierbei kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0921).

Tabelle 4-3334: Anteil an Probanden mit Asthma mit mind. einer Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der 300 mg täglich der Studie ARC007

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, 300 mg täglich		176	77			
	Ja	5 (2,84)	0 (0)	0,0284 (-0,0089-0,0657)	-	4,847 (0,271-86,585)
	Nein	171 (97,16)	77 (100)			
	p*	0,3269		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Die Tabelle 4-3334 zeigt den Anteil der Patienten mit Asthma, welcher mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 nutzte. 2,84 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe verwendete Adrenalin als Notfallmedikation in der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe konnte dies bei keinem Patienten mit Asthma festgestellt werden. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Ebenfalls nutzte kein Patient ohne Asthma in dieser Phase mind. einmal Adrenalin als Notfallmedikation.

Tabelle 4-3335: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001- >999,999	0,9617
Asthma Nein vs. Ja	<0,001	<0,001- >999,999	0,9565

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3335 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma während der Erhaltungsphase bezüglich der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen beobachtet werden (p = 0,9565).

4.3.1.3.2.12 Unerwünschte Ereignis, die zu einer Abweichung der Dosierung führen– RCT

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der Dosierung führen in der Studie ARC003

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen in der Studie ARC003

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-3336: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	0 (0)	0 (0)	276 (78,4)	45 (59,2)	93 (69,4)	26 (81,3)	369 (75,9)	71 (65,7)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	74 (21)	45 (59,2)	40 (29,9)	6 (18,8)	114 (23,5)	37 (34,3)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,6)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	3 (0,6)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	0 (0)	0 (0)	350 (99,4)	76 (100)	133 (99,3)	32 (100)	483 (99,4)	108 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,6)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	3 (0,6)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	352 (100)	76 (100)	134 (100)	32 (100)	486 (100)	108 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3336 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 dargestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 352 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im AR101-Arm beobachtet, wovon 2 den Schweregrad 3 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 76 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten. 134 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe, wovon eines einen Schweregrad von 3 aufwies. 32 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-3337: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	2 (100)	0 (0)	91 (65,5)	7 (50)	65 (71,4)	4 (44,4)	158 (68,1)	11 (47,8)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	48 (34,5)	7 (50)	23 (25,3)	5 (55,6)	71 (30,6)	12 (52,2)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3,3)	0 (0)	3 (1,3)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	2 (100)	0 (0)	139 (100)	14 (100)	88 (96,7)	9 (100)	229 (98,7)	23 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3,3)	0 (0)	3 (1,3)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)	139 (100)	14 (100)	91 (100)	9 (100)	232 (100)	23 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3337 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003. In der initialen Aufdosierung waren 2 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, im AR101-Arm zu beobachten. Während der Dosissteigerungsphase wurden 139 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren im AR101-Arm beobachtet, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren in dieser Phase 14 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, zu beobachten. 91 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe, wovon 3 einen Schweregrad von 3 aufzeigten. 9 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, alle mit einem Schweregrad von ≤ 2.

Tabelle 4-3338: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, gesamte Studie		238	89			
	Ja	110 (46,22)	31 (34,83)	0,1139 (-0,0067-0,2345)	1,6079 (0,9703-2,6644)	1,3269 (0,9679-1,8191)
	Nein	128 (53,78)	58 (65,17)			
	p*	0,0642		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3338 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003 aufwies. 46,22 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 34,83 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-3339: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, gesamte Studie		134	35			
	Ja	53 (39,55)	6 (17,14)	0,2241 (0,0467-0,4014)	3,1626 (1,2295-8,1349)	2,3072 (1,0814-4,9227)
	Nein	81 (60,45)	29 (82,86)			
	p*	0,0133		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3339 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung

führte, in der Studie ARC003 gezeigt. 39,55 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003 auf. 17,14 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren waren es in der Placebo-Gruppe.

Tabelle 4-3340: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,898	1,224-2,943	0,0042
Alter 12-17 vs. 4-11	0,676	0,458-0,997	0,0484
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3340 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, auf. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,0484).

Tabelle 4-3341: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, initiale Aufdosierung		134	35			
	Ja	2 (1,49)	0 (0)	0,0149 (-0,0253- 0,0552)	-	1,333 (0,065- 27,154)
	Nein	132 (98,51)	35 (100)			
	p*	1		0,0043		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-3341 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 gezeigt. 2 der Patienten (1,49 %) zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe wurde kein Ereignis bei den Patienten zwischen 12 – 17 Jahren beobachtet. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Ebenso zeigten die Patienten zwischen

4 - 11-Jahren in dieser Phase der Studie ARC003 kein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte.

Tabelle 4-3342: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9623
Alter 12-17 vs. 4-11	>999,999	<0,001->999,999	0,9524
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3342 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,9524).

Tabelle 4-3343: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Dosissteigerung		238	89			
	Ja	88 (36,97)	20 (22,47)	0,145 (0,0305-0,2596)	2,024 (1,1526-3,5541)	1,6454 (1,0811-2,5043)
	Nein	150 (63,03)	69 (77,53)			
	p*	0,0131		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-3343 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC003 gezeigt. 36,97 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 22,47 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren.

Tabelle 4-3344: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Dosissteigerung		134	35			
	Ja	40 (29,85)	4 (11,43)	0,1842 (0,021-0,3475)	3,2979 (1,0922-9,9577)	2,6119 (1,002-6,8087)
	Nein	94 (70,15)	31 (88,57)			
	p*	0,027		0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3344 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC003 aufwies. 29,85 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte. In der Placebo-Gruppe waren es 11,43 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren.

Tabelle 4-3345: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,262	1,376-3,719	0,0013
Alter 12-17 vs. 4-11	0,675	0,444-1,027	0,0663

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3345 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,0663).

Tabelle 4-3346: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		238	89			
	Ja	54 (22,69)	17 (19,1)	0,0359 (-0,0645-0,1363)	1,243 (0,6758-2,2862)	1,1878 (0,7294-1,9344)
	Nein	184 (77,31)	72 (80,9)			
	p*	0,4837		0,0005		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3346 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 aufwies. 22,69 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 19,1 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Es lag hier kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3347: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		134	35			
	Ja	24 (17,91)	5 (14,29)	0,0362 (-0,104-0,1765)	1,3091 (0,4606-3,721)	1,2537 (0,5155-3,0493)
	Nein	110 (82,09)	30 (85,71)			
	p*	0,6125		0,013		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3347 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 aufwies. 17,91 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der Erhaltungsphase der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 14,29 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren. Es lag hier kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3348: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,26	0,744-2,131	0,39
Alter 12-17 vs. 4-11	0,736	0,455-1,189	0,2105
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3348 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,2105).

Tabelle 4-3349: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	202 (57,4)	74 (97,4)	113 (84,3)	31 (96,9)	315 (64,8)	105 (97,2)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	150 (42,6)	74 (97,4)	21 (15,7)	1 (3,1)	171 (35,2)	3 (2,8)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	352 (100)	76 (100)	134 (100)	32 (100)	486 (100)	108 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3349 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 aufgeführt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 352 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, im AR101-Arm, hiervon waren 42,6% behandlungsbedingt. 76 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren 97,4 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 134 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten,

beobachtet, 15,7 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 32 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, beobachtet, hiervon waren 3,1 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3350: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	1 (50)	0 (0)	56 (40,3)	12 (85,7)	58 (63,7)	7 (77,8)	115 (49,6)	19 (82,6)
Behandlungs-bedingt	1 (50)	0 (0)	83 (59,7)	12 (85,7)	33 (36,3)	2 (22,2)	117 (50,4)	4 (17,4)
TOTAL	2 (100)	0 (0)	139 (100)	14 (100)	91 (100)	9 (100)	232 (100)	23 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3350 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Probanden zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003. Während der initialen Aufdosierung wurden 2 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, im AR101-Arm festgestellt, eines davon behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 139 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe, hiervon waren 59,7 % behandlungsbedingt. 14 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 85,7 % waren behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 91 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 36,3 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 9 unerwünschte Ereignisse beobachtet, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führe, hiervon waren 22,2 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3351: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1		-	1 (50)	-	0 (0)	1 (100)	1 (33,3)	1 (100)
Grad 2	-	-	0 (0)	-	1 (100)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
Grad 3	-	-	1 (50)	-	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	1 (50)	-	1 (100)	1 (100)	2 (66,7)	1 (100)
≥ 3	-	-	1 (50)	-	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
TOTAL	-	-	2 (100)	-	1 (100)	1 (100)	3 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3351 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003. In der Dosissteigerungsphase wurden 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon eines behandlungsbedingt war (s. Tabelle 4-3352). Im Placebo-Arm kam in dieser Phase kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, vor. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, zeigte sich bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren während der Erhaltungsphase im AR101-Arm. Eines zeigte sich ebenfalls in der Placebo-Gruppe in dieser Phase. Beide Ereignisse stellten sich als nicht behandlungsbedingt heraus (s. Tabelle 4-3352). Bei den Patienten zwischen 12 – 17 Jahren kam kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003 vor.

Tabelle 4-3352: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4-11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs bedingt	-	-	1 (50)	-	1 (100)	1 (100)	2 (66,7)	1 (100)
Behandlungs bedingt	-	-	1 (50)	-	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
TOTAL	-	-	2 (100)	-	1 (100)	1 (100)	3 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-3353: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei weiblichen Patienten in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	0 (0)	0 (0)	174 (75,3)	30 (73,2)	69 (67)	5 (50)	243 (72,8)	35 (68,6)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	55 (23,8)	30 (73,2)	32 (31,1)	5 (50)	87 (26)	16 (31,4)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,9)	0 (0)	2 (1,9)	0 (0)	4 (1,2)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	0 (0)	0 (0)	229 (99,1)	41 (100)	101 (98,1)	10 (100)	330 (98,8)	51 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,9)	0 (0)	2 (1,9)	0 (0)	4 (1,2)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	231 (100)	41 (100)	103 (100)	10 (100)	334 (100)	51 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3353 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 dargestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 231 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den weiblichen Patienten im AR101-Arm beobachtet, wovon 2 den Schweregrad 3 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 41 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten. 103 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe, wovon 2 einen Schweregrad von 3 aufwiesen. 10 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer

Unterbrechung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-3354: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei männlichen Patienten in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	2 (100)	0 (0)	193 (74,2)	22 (44,9)	89 (73)	25 (80,6)	284 (74)	47 (58,8)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	67 (25,8)	22 (44,9)	31 (25,4)	6 (19,4)	98 (25,5)	33 (41,3)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,6)	0 (0)	2 (0,5)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	2 (100)	0 (0)	260 (100)	49 (100)	120 (98,4)	31 (100)	382 (99,5)	80 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,6)	0 (0)	2 (0,5)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)	260 (100)	49 (100)	122 (100)	31 (100)	384 (100)	80 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3354 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003. In der initialen Aufdosierung zeigten sich 2 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den männlichen Patienten im AR101-Arm. Während der Dosissteigerungsphase wurden 260 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den männlichen Patienten im AR101-Arm beobachtet, wovon alle den Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 49 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten. 122 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe, wovon 2 einen Schweregrad von 3 aufwiesen. 31 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-3355: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, gesamte Studie		164	48			
	Ja	75 (45,73)	14 (29,17)	0,1657 (0,0069-0,3244)	2,0465 (1,0223-4,0969)	1,5679 (0,9787-2,512)
	Nein	89 (54,27)	34 (70,83)			
	p*	0,0408		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3355 wird der Anteil der weiblichen Probanden gezeigt, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003 aufwies. 45,73 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 29,17 % der weiblichen Patienten. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-3356: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, gesamte Studie		208	76			
	Ja	88 (42,31)	23 (30,26)	0,1204 (-0,0077-0,2486)	1,6899 (0,9639-2,9625)	1,398 (0,9595-2,0369)
	Nein	120 (57,69)	53 (69,74)			
	p*	0,0655		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3356 zeigt den Anteil der männlichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie

ARC003 aufwies. 42,31 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 30,26 % der männlichen Patienten. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-3357: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,824	1,179-2,822	0,0069
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,103	0,765-1,589	0,5993
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-3357 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, aufgezeigt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,5993).

Tabelle 4-3358: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, initiale Aufdosierung		208	76			
	Ja	2 (0,96)	0 (0)	0,0096 (-0,0124-0,0316)	-	1,842 (0,089-37,937)
	Nein	206 (99,04)	76 (100)			
	p*	1		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-3358 zeigt den Anteil der männlichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 aufwies. 0,96 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei keinem männlichen Patienten zu beobachten. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant. Die weiblichen Patienten zeigten in dieser Phase der Studie keine unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten.

Tabelle 4-3359: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9545
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	<0,001	<0,001->999,999	0,9436
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

In der Tabelle 4-3359 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, gezeigt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9436).

Tabelle 4-3360: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Dosissteigerung		164	48			
	Ja	62 (37,8)	10 (20,83)	0,1697 (0,0174-0,322)	2,3098 (1,0751-4,9626)	1,8146 (1,0106-3,2584)
	Nein	102 (62,2)	38 (79,17)			
	p*	0,029		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-3360 zeigt den Anteil der weiblichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC003 aufwies. 37,8 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 20,83 % der weiblichen Patienten.

Tabelle 4-3361: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Dosissteigerung		208	76			
	Ja	66 (31,73)	14 (18,42)	0,1331 (0,0149-0,2513)	2,0584 (1,0753-3,9401)	1,7225 (1,0309-2,8783)
	Nein	142 (68,27)	62 (81,58)			
	p*	0,0273		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3361 zeigt den Anteil der männlichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC003 aufwies. 31,73 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei 18,42 % der männlichen Patienten zu beobachten.

Tabelle 4-3362: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,162	1,318-3,546	0,0023
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,28	0,868-1,888	0,2122

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3362 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,2122).

Tabelle 4-3363: Anzahl an weiblichen Probanden Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		164	48			
	Ja	38 (23,17)	8 (16,67)	0,065 (-0,0675-0,1976)	1,5079 (0,6501-3,4975)	1,3902 (0,6964-2,7752)
	Nein	126 (76,83)	40 (83,33)			
	p*	0,3363		0,0021		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3363 wird der Anteil der weiblichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 gezeigt. 23,17 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 16,67 % der weiblichen Patienten. Es lag kein hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3364: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		208	76			
	Ja	40 (19,23)	14 (18,42)	0,0081 (-0,095-0,1112)	1,0544 (0,537-2,0703)	1,044 (0,6029-1,8077)
	Nein	168 (80,77)	62 (81,58)			
	p*	0,8777		0,0037		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3364 zeigt den Anteil der männlichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der

Erhaltungsphase der Studie ARC003 aufwies. 19,23 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei 18,42 % der männlichen Patienten zu beobachten. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-3365: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,22	0,722-2,061	0,4581
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,171	0,753-1,822	0,4832
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3365 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,4832).

Tabelle 4-3366: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	131 (56,7)	40 (97,6)	65 (63,1)	9 (90)	196 (58,7)	49 (96,1)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	100 (43,3)	40 (97,6)	38 (36,9)	1 (10)	138 (41,3)	2 (3,9)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	231 (100)	41 (100)	103 (100)	10 (100)	334 (100)	51 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3366 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 aufgeführt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 231 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, im AR101-Arm, hiervon waren 43,3% behandlungsbedingt. 41 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren 97,6 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 103 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, beobachtet, 36,9 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 10 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, beobachtet, hiervon waren 10 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3367: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	1 (50)	0 (0)	127 (48,8)	46 (93,9)	106 (86,9)	29 (93,5)	234 (60,9)	75 (93,8)
Behandlungs-bedingt	1 (50)	0 (0)	133 (51,2)	46 (93,9)	16 (13,1)	2 (6,5)	150 (39,1)	5 (6,3)
TOTAL	2 (100)	0 (0)	260 (100)	49 (100)	122 (100)	31 (100)	384 (100)	80 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3367 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003. Während der initialen Aufdosierung wurden 2 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, im AR101-Arm festgestellt, eines davon behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 260 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe, hiervon waren 51,2 % behandlungsbedingt. 49 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 93,9 % waren behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 122 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 13,1 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 31 unerwünschte Ereignisse beobachtet, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führe, hiervon waren 6,5 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3368: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1		-	1 (50)	-	0 (0)	1 (100)	1 (33,3)	1 (100)
Grad 2	-	-	0 (0)	-	1 (100)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
Grad 3	-	-	1 (50)	-	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	1 (50)	-	1 (100)	1 (100)	2 (66,7)	1 (100)
≥ 3	-	-	1 (50)	-	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
TOTAL	-	-	2 (100)	-	1 (100)	1 (100)	3 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3368 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003. In der Dosissteigerungsphase wurden 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe beobachtet, wovon eines behandlungsbedingt war (s. Tabelle 4-3369). Im Placebo-Arm kam in dieser Phase kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, vor. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, zeigte sich bei den weiblichen Patienten während der Erhaltungsphase im AR101-Arm. Eines zeigte sich ebenfalls in der Placebo-Gruppe in dieser Phase. Beide Ereignisse stellten sich als nicht behandlungsbedingt heraus (s. Tabelle 4-3369). Bei den männlichen Patienten kam kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003 vor.

Tabelle 4-3369: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (50)	-	1 (100)	1 (100)	2 (66,7)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	1 (50)	-	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)

TOTAL	-	-	2 (100)	-	1 (100)	1 (100)	3 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-3370: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	1 (100)	0 (0)	298 (77)	24 (60)	124 (69,7)	20 (64,5)	423 (74,7)	44 (62)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	87 (22,5)	24 (60)	50 (28,1)	11 (35,5)	137 (24,2)	27 (38)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,5)	0 (0)	4 (2,2)	0 (0)	6 (1,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (100)	0 (0)	385 (99,5)	40 (100)	174 (97,8)	31 (100)	560 (98,9)	71 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,5)	0 (0)	4 (2,2)	0 (0)	6 (1,1)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	387 (100)	40 (100)	178 (100)	31 (100)	566 (100)	71 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3370 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 dargestellt. In der initialen Aufdosierung wurde ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, bei den Patienten aus Nordamerika im AR101-Arm festgestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 387 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus Nordamerika im AR101-Arm beobachtet, wovon 2 den Schweregrad 3 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 40 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten. 178 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten aus Nordamerika in der AR101-Gruppe, wovon 4 einen Schweregrad von 3 aufwiesen. 31 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-3371: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	1 (100)	0 (0)	69 (66,3)	28 (56)	34 (72,3)	10 (100)	104 (68,4)	38 (63,3)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	35 (33,7)	28 (56)	13 (27,7)	0 (0)	48 (31,6)	22 (36,7)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (100)	0 (0)	104 (100)	50 (100)	47 (100)	10 (100)	152 (100)	60 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	104 (100)	50 (100)	47 (100)	10 (100)	152 (100)	60 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3371 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003. In der initialen Aufdosierung zeigte sich ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, bei den Patienten aus Nordamerika im AR101-Arm. Während der Dosissteigerungsphase wurden 104 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus Europa im AR101-Arm beobachtet, wovon alle den Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 50 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten. 47 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten aus Europa in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. 10 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-3372: Anzahl an Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, gesamte Studie		302	100			
	Ja	128 (42,38)	27 (27)	0,1538 (0,0438-0,2639)	1,9889 (1,21-3,2693)	1,5698 (1,1083-2,2233)
	Nein	174 (57,62)	73 (73)			
	p*	0,0062		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3372 wird der Anteil der Probanden aus Nordamerika, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003 gezeigt. 42,38 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 27 % der Patienten aus Nordamerika.

Tabelle 4-3373: Anzahl an Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, gesamte Studie		70	24			
	Ja	35 (50)	10 (41,67)	0,0833 (-0,1483-0,3149)	1,4 (0,5485-3,5734)	1,2 (0,7076-2,035)
	Nein	35 (50)	14 (58,33)			
	p*	0,4807		0,0227		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3373 zeigt den Anteil der Probanden aus Europa, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003 aufwies. 50 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe zeigten mind.

ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 41,67 % der Patienten aus Europa. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3374: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,844	1,191-2,855	0,0061
Alter 12-17 vs. 4-11	1,478	0,937-2,332	0,0927
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3374 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0927).

Tabelle 4-3375: Anzahl an Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, initiale Aufdosierung		302	100			
	Ja	1 (0,33)	0 (0)	0,0033 (-0,008- 0,0146)	-	0,9967 (0,9902- 1,0032)
	Nein	301 (99,67)	100 (100)			
	p*	1		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-3375 wird der Anteil der Probanden aus Nordamerika, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 gezeigt. Ein Patient aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe zeigte mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei keinem Patienten aus Nordamerika zu beobachten. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3376: Anzahl an Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, initiale Aufdosierung		70	24			
	Ja	1 (1,43)	0 (0)	0,0143 (-0,0333-0,0618)	-	1,056 (0,044-25,089)
	Nein	69 (98,57)	24 (100)			
	p*	1		0,0151		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

Die Tabelle 4-3376 wird der Anteil der Probanden aus Europa gezeigt, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003. Ein Patient aus Europa aus der AR101-Gruppe zeigte mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei keinem Patienten aus Europa festzustellen. Hier lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3377: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9532
Alter 12-17 vs. 4-11	4,362	0,27-70,605	0,2997
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3377 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,2997).

Tabelle 4-3378: Anzahl an Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Dosissteigerung		302	100			
	Ja	95 (31,46)	15 (15)	0,1646 (0,0638-0,2654)	2,6006 (1,4269-4,7398)	2,0971 (1,2779-3,4416)
	Nein	207 (68,54)	85 (85)			
	p*	0,0014		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3378 wird der Anteil der Probanden aus Nordamerika, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC003 gezeigt. 31,46 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe zeigte mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei 15 % der Patienten aus Nordamerika zu beobachten.

Tabelle 4-3379: Anzahl an Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Dosissteigerung		70	24			
	Ja	33 (47,14)	9 (37,5)	0,0964 (-0,1341-0,3269)	1,4865 (0,5747-3,845)	1,2571 (0,7088-2,2296)
	Nein	37 (52,86)	15 (62,5)			
	p*	0,4122		0,0177		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3379 zeigt den Anteil der Probanden aus Europa, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC003 aufwies. 47,14 % der Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe zeigte mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei 37,5 % der Patienten aus Europa zu beobachten. Hier lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3380: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,235	1,356-3,684	0,0016
Alter 12-17 vs. 4-11	2,195	1,374-3,507	0,001
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3380 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten in Bezug auf Patienten aus Nordamerika und Europa mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung auf. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,001).

Tabelle 4-3381: Anzahl an Patienten aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		302	100			
	Ja	67 (22,19)	18 (18)	0,0419 (-0,0505-0,1342)	1,2988 (0,7288-2,3148)	1,2325 (0,7714-1,9693)
	Nein	235 (77,81)	82 (82)			
	p*	0,3743		0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-3381 wird der Anteil der Probanden aus Nordamerika, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 gezeigt. 22,19 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe zeigte mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei 18 % der

Patienten aus Nordamerika zu beobachten. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Gruppen vor.

Tabelle 4-3382: Anzahl an Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		70	24			
	Ja	11 (15,71)	4 (16,67)	-0,0095 (-0,1793-0,1603)	0,9322 (0,2666-3,2593)	0,9429 (0,3312-2,6843)
	Nein	59 (84,29)	20 (83,33)			
	p*	1		0,0814		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Der Tabelle 4-3382 wird der Anteil der Probanden aus Europa, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 gezeigt. Bei 15,71 % der Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe wurde dies bei 16,67 % der Patienten aus Europa nachgewiesen. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Gruppen vor.

Tabelle 4-3383: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,84	0,521-1,354	0,4735
Alter 12-17 vs. 4-11	0,607	0,402-0,917	0,0176

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3383 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase auf. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0176).

Tabelle 4-3384: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Nordamerika	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	192 (49,6)	37 (92,5)	148 (83,1)	28 (90,3)	340 (60,1)	65 (91,5)
Behandlungs-bedingt	1 (100)	0 (0)	195 (50,4)	37 (92,5)	30 (16,9)	3 (9,7)	226 (39,9)	6 (8,5)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	387 (100)	40 (100)	178 (100)	31 (100)	566 (100)	71 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3384 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurde ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im AR101-Arm bei den Patienten aus Nordamerika nachgewiesen. Während der Dosissteigerung zeigten sich 387 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, im AR101-Arm, hiervon waren 50,4% behandlungsbedingt. 40 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren 92,5 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 178 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, beobachtet, 16,9 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 31 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, beobachtet, hiervon waren 9,7 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3385: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Europa	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	1 (100)	0 (0)	66 (63,5)	49 (98)	23 (48,9)	10 (100)	90 (59,2)	59 (98,3)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	38 (36,5)	49 (98)	24 (51,1)	0 (0)	62 (40,8)	1 (1,7)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	104 (100)	50 (100)	47 (100)	10 (100)	152 (100)	60 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3385 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003. Während der initialen Aufdosierung wurde ein unerwünschtes Ereignis,

welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im AR101-Arm festgestellt, dieses war nicht behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 104 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe, hiervon waren 36,5 % behandlungsbedingt. 50 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 98 % waren behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 47 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 51,1 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 10 unerwünschte Ereignisse beobachtet, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führe, hiervon waren alle waren nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3386: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten aus Nordamerika aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Nordamerika	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1		-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Grad 2	-	-	0 (0)	-	1 (100)	-	1 (50)	-
Grad 3	-	-	1 (100)	-	0 (0)	-	1 (50)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	0 (0)	-	1 (100)	-	1 (50)	-
≥ 3	-	-	1 (100)	-	0 (0)	-	1 (50)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-	2 (100)	-
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3386 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003. In der Dosissteigerungsphase wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, bei den Patienten aus Nordamerika in der AR101-Gruppe beobachtet, welches nicht behandlungsbedingt war (s. Tabelle 4-3388). Im Placebo-Arm kam in dieser Phase kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, vor. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, zeigte sich bei den Patienten aus Nordamerika während der Erhaltungsphase im AR101-Arm, diese war behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-3388).

Tabelle 4-3387: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten aus Europa aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Europa	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1		-	0 (0)	-	-	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Grad 2	-	-	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 3	-	-	1 (100)	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	, (,)	-	-	1 (100)	1 (100)	1 (100)
≥ 3	-	-	1 (100)	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3387 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gezeigt, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003. In der Dosissteigerungsphase wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, bei den Patienten aus Europa in der AR101-Gruppe beobachtet, welches behandlungsbedingt war (s. Tabelle 4-3389). Im Placebo-Arm kam in dieser Phase kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, vor. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, zeigte sich bei den Patienten aus Europa während der Erhaltungsphase im Placebo-Arm, dieses war nicht behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-3389).

Tabelle 4-3388: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Nordamerika	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-	2 (100)	-
Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-	2 (100)	-

Tabelle 4-3389: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Europa	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	0 (0)	-	-	1 (100)	0 (0)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	1 (100)	-	-	0 (0)	1 (100)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Tabelle 4-3390: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad (Studie ARC003)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	0 (0)	0 (0)	168 (64,9)	52 (58,4)	104 (67,1)	29 (72,5)	272 (65,7)	81 (62,8)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	90 (34,7)	52 (58,4)	51 (32,9)	11 (27,5)	141 (34,1)	48 (37,2)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	0 (0)	0 (0)	258 (99,6)	89 (100)	155 (100)	40 (100)	413 (99,8)	129 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	259 (100)	89 (100)	155 (100)	40 (100)	414 (100)	129 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3390 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 in der Studie ARC003 dargestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 259 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 im AR101-Arm beobachtet, wovon eines den Schweregrad 3 aufwies. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 89 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten. 155 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. 40 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-3391: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	2 (100)	0 (0)	199 (85,8)	0 (0)	54 (77,1)	1 (100)	255 (83,9)	1 (50)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	32 (13,8)	0 (0)	12 (17,1)	0 (0)	44 (14,5)	1 (50)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	4 (5,7)	0 (0)	5 (1,6)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	2 (100)	0 (0)	231 (99,6)	1 (100)	66 (94,3)	1 (100)	299 (98,4)	2 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	4 (5,7)	0 (0)	5 (1,6)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)	232 (100)	1 (100)	70 (100)	1 (100)	304 (100)	2 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3391 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 in der Studie ARC003 dargestellt. In der initialen Aufdosierung wurden 2 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe festgestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 232 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 im AR101-Arm beobachtet, wovon eines den Schweregrad 3 aufwies. Im Placebo-Arm war es in dieser Phase ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte. 70 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 in der AR101-Gruppe, wovon 4 einen Schweregrad von 3 aufwiesen. Ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, wurde in der Placebo-Gruppe beobachtet mit einem Schweregrad von 1.

Tabelle 4-3392: Anzahl an Probanden mit Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, gesamte Studie		259	105			
	Ja	110 (42,47)	35 (33,33)	0,0914 (-0,0196-0,2024)	1,4765 (0,9185-2,3735)	1,2741 (0,9388-1,7292)
	Nein	149 (57,53)	70 (66,67)			
	p*	0,067		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3392 wird der Anteil der Probanden mit Nachbeobachtung in Studie ARC004, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003 gezeigt. 42,47 % der Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 33,33 % der Patienten. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3393: Anzahl an Probanden ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, gesamte Studie		113	19			
	Ja	53 (46,9)	2 (10,53)	0,3638 (0,1242-0,6034)	7,5083 (1,657-34,0231)	4,4558 (1,1837-16,7723)
	Nein	60 (53,1)	17 (89,47)			
	p*	0,0029		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3393 wird der Anteil der Probanden ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003 gezeigt. 46,9 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 10,53 % der Patienten.

Tabelle 4-3394: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,836	1,182-2,851	0,0068
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,992	0,658-1,497	0,9694
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3394 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9694).

Tabelle 4-3395: Anzahl an Probanden ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, initiale Aufdosierung		113	19			
	Ja	2 (1,77)	0 (0)	0,0177 (-0,0417-0,0771)	-	0,877 (0,044-17,597)
	Nein	111 (98,23)	19 (100)			
	p*	1		0,0254		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (144)						

In der Tabelle 4-3395 wird der Anteil der Probanden ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003 gezeigt. 1,77 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie

ARC003. In der Placebo-Gruppe kam dies in dieser Phase nicht vor. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden. Bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 kamen in dieser Phase ebenfalls keine unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, vor.

Tabelle 4-3396: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9627
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	>999,999	<0,001->999,999	0,948
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3396 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,948).

Tabelle 4-3397: Anzahl an Probanden mit Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Dosissteigerung		259	105			
	Ja	85 (32,82)	23 (21,9)	0,1091 (0,0056-0,2127)	1,7416 (1,0249-2,9596)	1,4982 (1,0033-2,2373)
	Nein	174 (67,18)	82 (78,1)			
	p*	0,0389		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-3397 wird der Anteil der Probanden mit Nachbeobachtung in Studie ARC004, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC003 gezeigt. 32,82 % der Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 21,9 % der Patienten, welche diese zeigten.

Tabelle 4-3398: Anzahl an Probanden ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Dosissteigerung		113	19			
	Ja	43 (38,05)	1 (5,26)	0,3279 (0,0988-0,557)	11,0571 (1,4246-85,8193)	7,2301 (1,0577-49,4217)
	Nein	70 (61,95)	18 (94,74)			
	p*	0,005		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3398 zeigt den Anteil der Probanden ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC003. 38,05 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 5,26 % der Patienten.

Tabelle 4-3399: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,163	1,314-3,56	0,0024
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	1,073	0,696-1,655	0,7489

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3399 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,7489).

Tabelle 4-3400: Anzahl an Probanden mit Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		259	105			
	Ja	61 (23,55)	21 (20)	0,0355 (-0,0592-0,1303)	1,2323 (0,7055-2,1524)	1,1776 (0,7577-1,8303)
	Nein	198 (76,45)	84 (80)			
	p*	0,4624		0,0002		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3400 wird der Anteil der Probanden mit Nachbeobachtung in Studie ARC004, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 gezeigt. 23,55 % der Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 20 % der Patienten. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-3401: Anzahl an Probanden ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		113	19			
	Ja	17 (15,04)	1 (5,26)	0,0978 (-0,069-0,2646)	3,1875 (0,3987-25,4803)	2,8584 (0,4037-20,2392)
	Nein	96 (84,96)	18 (94,74)			
	p*	0,4685		0,0107		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3401 stellt den Anteil der Probanden ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 dar, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC003zeigt. 15,04 % der Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie

ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 5,26 % der Patienten. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-3402: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,345	0,791-2,286	0,2734
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,521	0,298-0,912	0,0224
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3402 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0224).

Tabelle 4-3403: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	175 (67,6)	85 (95,5)	119 (76,8)	37 (92,5)	294 (71)	122 (94,6)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	84 (32,4)	85 (95,5)	36 (23,2)	3 (7,5)	120 (29)	7 (5,4)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	259 (100)	89 (100)	155 (100)	40 (100)	414 (100)	129 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3403 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der Studie ARC003 aufgeführt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 259 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, im AR101-Arm, hiervon waren 32,4% behandlungsbedingt. 89 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren 95,5 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 155 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, beobachtet, 23,2 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 40 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, beobachtet, hiervon waren 7,5 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3404: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	1 (50)	0 (0)	83 (35,8)	1 (100)	52 (74,3)	1 (100)	136 (44,7)	2 (100)
Behandlungs-bedingt	1 (50)	0 (0)	149 (64,2)	0 (0)	18 (25,7)	0 (0)	168 (55,3)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)	232 (100)	1 (100)	70 (100)	1 (100)	304 (100)	2 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3404 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der Studie ARC003. Während der initialen Aufdosierung wurden 2 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im AR101-Arm festgestellt, eines war behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 232 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe, hiervon waren 64,2 % behandlungsbedingt. Ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, trat in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, dieses war nicht behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 70 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 25,7 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurde ein unerwünschtes Ereignis beobachtet, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führe, dieses war nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3405: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Nachbeobachtung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1		-	1 (50)	-	0 (0)	1 (100)	1 (33,3)	1 (100)
Grad 2	-	-	0 (0)	-	1 (100)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
Grad 3	-	-	1 (50)	-	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	1 (50)	-	1 (100)	1 (100)	2 (66,7)	1 (100)
≥ 3	-	-	1 (50)	-	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
TOTAL	-	-	2 (100)	-	1 (100)	1 (100)	3 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3405 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 der Studie ARC003. In der Dosissteigerungsphase wurden 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 in der AR101-Gruppe beobachtet, eines davon war behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-3406). Im Placebo-Arm kam in dieser Phase kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, vor. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, zeigte sich bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 während der Erhaltungsphase im AR101-Arm sowie eines im Placebo-Arm, beide waren nicht behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-3406).

Tabelle 4-3406: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	1 (50)	-	1 (100)	1 (100)	2 (66,7)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	1 (50)	-	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)

TOTAL	-	-	2 (100)	-	1 (100)	1 (100)	3 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-3407: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	2 (100)	0 (0)	207 (75,3)	37 (67,3)	91 (70,5)	15 (75)	300 (73,9)	52 (69,3)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	67 (24,4)	37 (67,3)	35 (27,1)	5 (25)	102 (25,1)	23 (30,7)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	3 (2,3)	0 (0)	4 (1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	2 (100)	0 (0)	274 (99,6)	55 (100)	126 (97,7)	20 (100)	402 (99)	75 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	3 (2,3)	0 (0)	4 (1)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)	275 (100)	55 (100)	129 (100)	20 (100)	406 (100)	75 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3407 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 dargestellt. In der initialen Aufdosierung trat ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im AR101-Arm auf. Während der Dosissteigerungsphase wurden 275 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma im AR101-Arm beobachtet, wovon eines den Schweregrad 3 aufwies. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 55 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten. 129 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe, wovon 3 einen Schweregrad von 3 aufwiesen. 20 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-3408: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	0 (0)	0 (0)	160 (74,1)	15 (42,9)	67 (69,8)	15 (71,4)	227 (72,8)	30 (53,6)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	55 (25,5)	15 (42,9)	28 (29,2)	6 (28,6)	83 (26,6)	26 (46,4)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (0,6)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	0 (0)	0 (0)	215 (99,5)	35 (100)	95 (99)	21 (100)	310 (99,4)	56 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (0,6)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	216 (100)	35 (100)	96 (100)	21 (100)	312 (100)	56 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3408 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 dargestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 216 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma im AR101-Arm beobachtet, wovon eines den Schweregrad 3 aufwies. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 35 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten. 96 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. 21 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-3409: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, gesamte Studie		198	65			
	Ja	88 (44,44)	20 (30,77)	0,1368 (-0,0011-0,2746)	1,8 (0,9912-3,2689)	1,4444 (0,9716-2,1474)
	Nein	110 (55,56)	45 (69,23)			
	p*	0,0518		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3409 wird der Anteil der Probanden mit Asthma, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003 gezeigt. 44,44 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 30,77 % der Patienten. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3410: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, gesamte Studie		174	59			
	Ja	75 (43,1)	17 (28,81)	0,1429 (-0,0014-0,2872)	1,8717 (0,9886-3,5436)	1,4959 (0,9674-2,3132)
	Nein	99 (56,9)	42 (71,19)			
	p*	0,0523		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3410 stellt den Anteil der Probanden ohne Asthma dar, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003 zeigtet. Bei 43,1 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei 28,81 % der Patienten der Fall. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3411: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,833	1,185-2,834	0,0064
Asthma Nein vs. Ja	0,939	0,653-1,349	0,7329

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3411 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,7329).

Tabelle 4-3412: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, initiale Aufdosierung		198	65			
	Ja	2 (1,01)	0 (0)	0,0101 (-0,0142-0,0344)	-	1,658 (0,081-34,1)
	Nein	196 (98,99)	65 (100)			
	p*	1		0,0002		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3412 wird der Anteil der Probanden mit Asthma, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 gezeigt. 2 Patienten (1,01 %) mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in dieser Phase der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe konnte dies bei keinem Patienten mit Asthma beobachtet werden. Hierbei wurde kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt. In beiden Behandlungsgruppen wurden bei den Patienten ohne Asthma keine unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in dieser Phase festgestellt.

Tabelle 4-3413: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9536
Asthma Nein vs. Ja	<0,001	<0,001->999,999	0,9408

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3413 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung auf. Es konnte

kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9408).

Tabelle 4-3414: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Dosissteigerung		198	65			
	Ja	64 (32,32)	13 (20)	0,1232 (-0,0043-0,2507)	1,9104 (0,971-3,759)	1,6162 (0,9548-2,7357)
	Nein	134 (67,68)	52 (80)			
	p*	0,0582		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3414 wird der Anteil der Probanden mit Asthma, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC003 gezeigt. 32,32 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003 in dieser Phase auf. In der Placebo-Gruppe waren es 20 % der Patienten. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3415: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Dosissteigerung		174	59			
	Ja	64 (36,78)	11 (18,64)	0,1814 (0,0434-0,3193)	2,5388 (1,2308-5,2369)	1,9728 (1,1185-3,4798)
	Nein	110 (63,22)	48 (81,36)			
	p*	0,01		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3415 stellt den Anteil der Probanden ohne Asthma dar, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC003 zeigte. Bei 36,78 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte. In der Placebo-Gruppe war dies bei 18,64 % der Patienten ohne Asthma der Fall.

Tabelle 4-3416: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, währen der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,19	1,336-3,591	0,0019
Asthma Nein vs. Ja	1,155	0,785-1,699	0,4647

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3416 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,4647).

Tabelle 4-3417: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		198	65			
	Ja	45 (22,73)	11 (16,92)	0,058 (-0,0567-0,1727)	1,4439 (0,6968-2,9919)	1,343 (0,7395-2,4391)
	Nein	153 (77,27)	54 (83,08)			
	p*	0,3213		0,0007		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3417 wird der Anteil der Probanden mit Asthma, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 gezeigt. 22,73 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in dieser Phase auf. In der Placebo-Gruppe waren es 16,92 % der Patienten. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3418: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		174	59			
	Ja	33 (18,97)	11 (18,64)	0,0032 (-0,1124-0,1188)	1,0213 (0,4791-2,177)	1,0172 (0,5499-1,8819)
	Nein	141 (81,03)	48 (81,36)			
	p*	0,9565		0,0106		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3418 stellt den Anteil der Probanden ohne Asthma dar, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der

Erhaltungsphase der Studie ARC003 aufwies. 18,97 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in dieser Phase auf. In der Placebo-Gruppe waren es 18,64 % der Patienten. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3419: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,229	0,727-2,076	0,4412
Asthma Nein vs. Ja	0,861	0,554-1,34	0,508
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3419 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,508)

Tabelle 4-3420: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	1 (50)	0 (0)	155 (56,4)	51 (92,7)	113 (87,6)	18 (90)	269 (66,3)	69 (92)
Behandlungs-bedingt	1 (50)	0 (0)	120 (43,6)	51 (92,7)	16 (12,4)	2 (10)	137 (33,7)	6 (8)
TOTAL	2 (100)	0 (0)	275 (100)	55 (100)	129 (100)	20 (100)	406 (100)	75 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3420 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003 aufgeführt. 2 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, wurde in der AR101-Gruppe beobachtet, eines davon war behandlungsbedingt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 275 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, im AR101-Arm, hiervon waren 43,6% behandlungsbedingt. 55 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren 92,7 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 129 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, beobachtet, 12,4 % waren behandlungsbedingt.

In der Placebo-Gruppe wurden 20 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, beobachtet, hiervon waren 10 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3421: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	103 (47,7)	35 (100)	58 (60,4)	20 (95,2)	161 (51,6)	55 (98,2)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	113 (52,3)	0 (0)	38 (39,6)	1 (4,8)	151 (48,4)	1 (1,8)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	216 (100)	35 (100)	96 (100)	21 (100)	312 (100)	56 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3421 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 216 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe, hiervon waren 52,3 % behandlungsbedingt. 35 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, alle waren nicht behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 96 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 39,6 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 21 unerwünschte Ereignisse beobachtet, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, 95,2 % waren hierbei nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3422: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1		-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Grad 2	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-
Grad 3	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
Grad 4 oder 5	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-
≥ 3	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3422 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma der Studie ARC003. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, zeigte sich bei den Patienten mit Asthma während der Erhaltungsphase im AR101-Arm, dieses war nicht behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-3424).

Tabelle 4-3423: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1		-	1 (50)	-	-	1 (100)	1 (50)	1 (100)
Grad 2	-	-	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 3	-	-	1 (50)	-	-	0 (0)	1 (50)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	1 (50)	-	-	1 (100)	1 (50)	1 (100)
≥ 3	-	-	1 (50)	-	-	0 (0)	1 (50)	0 (0)
TOTAL	-	-	2 (100)	-	-	1 (100)	2 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

Schweregrad in der Studie ARC003

In der Tabelle 4-3423 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten ohne Asthma der Studie ARC003 aufgezeigt. 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, wurden bei den Patienten ohne Asthma während der Dosissteigerung im AR101-Ar. Eines davon war behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-3425). In der Erhaltungsphase wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der AR101-Gruppe beobachtet, dieses war nicht behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-3425).

Tabelle 4-3424: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs bedingt	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-
Behandlungs bedingt	-	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-
Quelle: (143)								

Tabelle 4-3425: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs bedingt	-	-	1 (50)	-	-	1 (100)	1 (50)	1 (100)
Behandlungs bedingt	-	-	1 (50)	-	-	0 (0)	1 (50)	0 (0)
TOTAL	-	-	2 (100)	-	-	1 (100)	2 (100)	1 (100)
Quelle: (143)								

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen in der Studie ARC004

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-3426: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
4 - 11	Kohorte 1	Kohorte 3A
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	44 (68,8)	13 (86,7)
Grad 2	17 (26,6)	2 (13,3)
Grad 3	3 (4,7)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	61 (95,3)	15 (100)
≥ 3	3 (4,7)	0 (0)
TOTAL	64 (100)	15 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-3426 zeigt die Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004. In der Kohorte 1 lagen 64 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, vor, 3 davon mit dem Schweregrad 3. In der Kohorte 3A waren es 15 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-3427: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
12 - 17	Kohorte 1	Kohorte 3A
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	9 (56,3)	10 (66,7)
Grad 2	7 (43,8)	5 (33,3)
Grad 3	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	16 (100)	15 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)
TOTAL	16 (100)	15 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-3427 wird die Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 lagen hier 16 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, vor, wovon alle den Schweregrad ≤ 2 zeigten. In der Kohorte 3A waren es 15 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, ebenfalls alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-3428: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, gesamte Studie		63	22
	Ja	24 (38,1)	6 (27,3)
	Nein	39 (61,9)	16 (72,7)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-3428 zeigt den Anteil der Probanden der Studie ARC004 zwischen 4 - 11 Jahren, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, auftrat. Bei 38,1 % der Patienten aus der Kohorte 1 sowie 27,3 % Patienten aus der Kohorte 3A zwischen 4 - 11 Jahren wurde in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, festgestellt.

Tabelle 4-3429: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, gesamte Studie		46	9
	Ja	7 (15,2)	2 (22,2)
	Nein	39 (84,8)	7 (77,8)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-3429 wird der Anteil der Probanden der Studie ARC004 zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, auftrat. 15,2 % der Patienten aus der Kohorte 1 erlitten in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte. In der Kohorte 3A lag dieser Wert bei 22,2 %.

Tabelle 4-3430: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC004

	Kohorte	
4 - 11 Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	57 (89,1)	14 (93,3)
Behandlungs-bedingt	7 (10,9)	1 (6,7)
TOTAL	64 (100)	15 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-3430 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 wurden 64 unerwünschte

Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, festgestellt, davon 10,9 % behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren 15 unerwünschte Ereignisse nachgewiesen, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, davon 6,7 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3431: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC004

	Kohorte	
12 - 17	Kohorte 1	Kohorte 3A
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	14 (87,5)	6 (40)
Behandlungs-bedingt	2 (12,5)	9 (60)
TOTAL	16 (100)	15 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-3431 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004. 16 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, wurden in der Kohorte 1 nachgewiesen, 12,5 % waren behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren es 15 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, 60 % davon behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3432: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC004

	Kohorte	
4 - 11	Kohorte 1	Kohorte 3A
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	0 (0)	-
Grad 2	1 (50)	-
Grad 3	1 (50)	-
Grad 4 oder 5	0 (0)	-
≤ 2	1 (50)	-
≥ 3	1 (50)	-
TOTAL	2 (100)	-
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-3432 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt. Es lagen in der Kohorte 1 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, vor. Beide stellten sich als nicht behandlungsbedingt heraus (s. Tabelle 4-3433).

Tabelle 4-3433: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004

	Kohorte	
4 - 11	Kohorte 1	Kohorte 3A
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs bedingt	2 (100)	-
Behandlungs bedingt	0 (0)	-
TOTAL	2 (100)	-
Quelle: (144)		

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-3434: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Weiblich	Kohorte 1	Kohorte 3A
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	22 (61,1)	17 (77,3)
Grad 2	13 (36,1)	5 (22,7)
Grad 3	1 (2,8)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	35 (97,2)	22 (100)
≥ 3	1 (2,8)	0 (0)
TOTAL	36 (100)	22 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-3434 zeigt die Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004 auf. In der Kohorte 1 lagen 36 unerwünschte Ereignisse vor, eines davon mit dem Schweregrad 3. In der Kohorte 3A waren es 22 Ereignisse mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-3435: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei den männlichen Patienten in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Männlich	Kohorte 1	Kohorte 3A
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	31 (70,5)	6 (75)
Grad 2	11 (25)	2 (25)
Grad 3	2 (4,5)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	42 (95,5)	8 (100)
≥ 3	2 (4,5)	0 (0)
TOTAL	44 (100)	8 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-3435 wird die Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004 aufgezeigt. In der Kohorte 1 lagen hier 44 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, vor, wovon 2 den Schweregrad 3 zeigten. In der Kohorte 3A waren es 8 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-3436: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschtes Ereignis, gesamte Studie		52	14
	Ja	13 (25)	5 (35,7)
	Nein	39 (75)	9 (64,3)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-3436 zeigt den Anteil der weiblichen Probanden der Studie ARC004, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der

Dosierung führte, auftrat. Bei 25 % der weiblichen Patienten aus der Kohorte 1 wurde in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, festgestellt. In der Kohorte 3A lag dieser Anteil bei 35,7 %.

Tabelle 4-3437: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschtes Ereignis, gesamte Studie		57	17
	Ja	18 (31,6)	3 (17,6)
	Nein	39 (68,4)	14 (82,4)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-3437 wird der Anteil der männlichen Probanden der Studie ARC004, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, auftrat, dargestellt. 31,6 % der männlichen Patienten aus der Kohorte 1 erlitten in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte. In der Kohorte 3A lag dieser Anteil bei 17,6 %.

Tabelle 4-3438: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC004

	Kohorte	
Weiblich Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	32 (88,9)	12 (54,5)
Behandlungs-bedingt	4 (11,1)	10 (45,5)
TOTAL	36 (100)	22 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-3438 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 wurden 36 unerwünschte Ereignisse nachgewiesen, davon 11,1 % behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren 22 unerwünschte Ereignisse zu beobachten, davon 45,5 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3439: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC004

	Kohorte	
Männlich Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	39 (88,6)	8 (100)
Behandlungs-bedingt	5 (11,4)	0 (0)
TOTAL	44 (100)	8 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-3439 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004. 44 unerwünschte Ereignisse traten in der Kohorte 1 auf, 11,4 % davon behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren 8 unerwünschte Ereignisse zu beobachten, alle davon nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3440: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC004

	Kohorte	
Männlich Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	0 (0)	-
Grad 2	1 (50)	-
Grad 3	1 (50)	-
Grad 4 oder 5	0 (0)	-
≤ 2	1 (50)	-
≥ 3	1 (50)	-
TOTAL	2 (100)	-
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-3440 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004 dargestellt. Es lagen in der Kohorte 1 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse vor, welche nicht behandlungsbedingt waren (s. Tabelle 4-3441).

Tabelle 4-3441: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004

	Kohorten	
Männlich Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	2 (100)	-
Behandlungs-bedingt	0 (0)	-
TOTAL	2 (100)	-
Quelle: (144)		

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-3442: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Mit Asthma Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	16 (59,3)	12 (100)
Grad 2	11 (40,7)	0 (0)
Grad 3	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	27 (100)	12 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)
TOTAL	27 (100)	12 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-3442 zeigt die Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004. In der Kohorte 1 lagen 27 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, vor, alle mit dem Schweregrad ≤ 2. In der Kohorte 3A waren es 12 unerwünschte Ereignisse, alle mit dem Schweregrad von 1.

Tabelle 4-3443: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Ohne Asthma Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	37 (69,8)	11 (61,1)
Grad 2	13 (24,5)	7 (38,9)
Grad 3	3 (5,7)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	50 (94,3)	18 (100)
≥ 3	3 (5,7)	0 (0)
TOTAL	53 (100)	18 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-3443 wird die Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 lagen hier 53 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, vor, 3 davon mit dem Schweregrad 3. In der Kohorte 3A waren es 18 solcher Ereignisse, alle mit dem Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-3444: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschtes Ereignis, gesamte Studie		47	14
	Ja	12 (25,5)	5 (35,7)
	Nein	35 (74,5)	9 (64,3)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-3444 zeigt den Anteil der Probanden der Studie ARC004 mit Asthma, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, auftrat. Bei 25,5 % der Patienten mit Asthma aus der Kohorte 1 wurden in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, festgestellt. In der Kohorte 3A zeigten alle 35,7 % der Patienten mit

Asthma mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, an.

Tabelle 4-3445: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschtes Ereignis, gesamte Studie		62	17
	Ja	19 (30,6)	3 (17,6)
	Nein	43 (69,4)	14 (82,4)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-3445 wird der Anteil der Probanden ohne Asthma der Studie ARC004, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, auftrat, dargestellt. 30,6 % der Patienten aus der Kohorte 1 erlitten in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte. In der Kohorte 3A zeigten 17,6 % der Patienten mit Asthma mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, auf.

Tabelle 4-3446: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Mit Asthma Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	23 (85,2)	11 (91,7)
Behandlungs-bedingt	4 (14,8)	1 (8,3)
TOTAL	27 (100)	12 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-3446 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 wurden 27 unerwünschte Ereignisse festgestellt, davon 14,8 % behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren 12 unerwünschte Ereignisse nachgewiesen, davon 8,3 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3447: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Ohne Asthma Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	48 (90,6)	9 (50)
Behandlungs-bedingt	5 (9,4)	9 (50)
TOTAL	53 (100)	18 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-2104 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004. 53 unerwünschte Ereignisse wurden in der Kohorte 1 nachgewiesen, 9,4 % waren behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren es 18 unerwünschte Ereignisse, 50 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3448: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC004

	Kohorte	
Ohne Asthma Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	-	-
Grad 2	1 (50)	-
Grad 3	1 (50)	-
Grad 4 oder 5	0 (0)	-
≤ 2	1 (50)	-
≥ 3	1 (50)	-
TOTAL	2 (100)	-
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-3448 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004 dargestellt. Es lagen in der Kohorte 1 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dieser Art vor, beide stellten sich als nicht behandlungsbedingt heraus (s. Tabelle 4-3449).

Tabelle 4-3449: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Ohne Asthma Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	2 (100)	-
Behandlungs-bedingt	0 (0)	-
TOTAL	2 (100)	-
Quelle: (144)		

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen in der Studie ARC010

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-3450: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	80 (72,7)	27 (77,1)	47 (81)	8 (88,9)	127 (75,6)	35 (79,5)
Grad 2	-	-	28 (25,5)	8 (22,9)	11 (19)	1 (11,1)	39 (23,2)	9 (20,5)
Grad 3	-	-	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,2)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	108 (98,2)	35 (100)	58 (100)	9 (100)	166 (98,8)	44 (100)
≥ 3	-	-	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,2)	0 (0)
TOTAL	-	-	110 (100)	35 (100)	58 (100)	9 (100)	168 (100)	44 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-3450 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 dargestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 110 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im AR101-Arm beobachtet, wovon 2 den Schweregrad 3 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 35 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer

Unterbrechung der Dosierung führten. 58 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwies. 9 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-3451: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	22 (75,9)	1 (50)	19 (55,9)	4 (100)	41 (65,1)	5 (83,3)
Grad 2	-	-	6 (20,7)	1 (50)	15 (44,1)	0 (0)	21 (33,3)	1 (16,7)
Grad 3	-	-	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,6)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	28 (96,6)	2 (100)	34 (100)	4 (100)	62 (98,4)	6 (100)
≥ 3	-	-	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,6)	0 (0)
TOTAL	-	-	29 (100)	2 (100)	34 (100)	4 (100)	63 (100)	6 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-3451 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010. Während der Dosissteigerungsphase wurden 29 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren im AR101-Arm beobachtet, wovon eines einen Schweregrad von 3 aufwies. Im Placebo-Arm waren in dieser Phase 2 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, zu beobachten. 34 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten. 4 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, ebenfalls alle mit einem Schweregrad von ≤ 2.

Tabelle 4-3452: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, gesamte Studie		97	30			
	Ja	47 (48,45)	13 (43,33)	0,0512 (-0,1532-0,2556)	1,2292 (0,5389-2,8039)	1,1182 (0,7074-1,7674)
	Nein	50 (51,55)	17 (56,67)			
	p*	0,6235		0,0254		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3452 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC010 aufwies. 48,45 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe waren es 43,33 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-3453: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, gesamte Studie		35	13			
	Ja	12 (34,29)	3 (23,08)	0,1121 (-0,183-0,4072)	1,7391 (0,4011-7,5404)	1,4857 (0,4979-4,4336)
	Nein	23 (65,71)	10 (76,92)			
	p*	0,7271		0,0475		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3453 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC010 gezeigt. 34,29 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC010 auf. 23,08 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren waren es in der Placebo-Gruppe. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-3454: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,339	0,656-2,737	0,4227
Alter 12-17 vs. 4-11	0,511	0,253-1,034	0,062
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-3454 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,062).

Tabelle 4-3455: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Dosissteigerung		97	30			
	Ja	37 (38,14)	12 (40)	-0,0186 (-0,2179-0,1808)	0,925 (0,4003-2,1373)	0,9536 (0,5748-1,5821)
	Nein	60 (61,86)	18 (60)			
	p*	0,8552		0,1018		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-3455 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC010 gezeigt. 38,14 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe

waren es 40 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3456: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Dosissteigerung		35	13			
	Ja	10 (28,57)	2 (15,38)	0,1319 (-0,1438-0,4075)	2,2 (0,4118-11,7528)	1,8571 (0,468-7,3692)
	Nein	25 (71,43)	11 (84,62)			
	p*	0,4686		0,0315		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3456 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC010 aufwies. 28,57 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte. In der Placebo-Gruppe waren es 15,38 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren. Zwischen den Behandlungsgruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3457: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,122	0,537-2,345	0,7587
Alter 12-17 vs. 4-11	0,533	0,253-1,122	0,0974

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3457 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,0974).

Tabelle 4-3458: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		97	30			
	Ja	23 (23,71)	3 (10)	0,1371 (-0,0281-0,3023)	2,7973 (0,7768-10,0738)	2,3711 (0,765-7,3498)
	Nein	74 (76,29)	27 (90)			
	p*	0,1038		0,0012		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3458 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 aufwies. 23,71 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 10 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Es lag hier kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3459: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		35	13			
	Ja	7 (20)	2 (15,38)	0,0462 (-0,2023-0,2946)	1,375 (0,2464-7,6732)	1,3 (0,309-5,4691)
	Nein	28 (80)	11 (84,62)			
	p*	1		0,0849		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3459 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 aufwies. 20 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der Erhaltungsphase der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 15,38 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren. Es lag hier kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3460: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,229	0,805-6,167	0,1228
Alter 12-17 vs. 4-11	0,917	0,392-2,145	0,8417
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-3460 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,8417).

Tabelle 4-3461: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	64 (58,2)	33 (94,3)	38 (65,5)	8 (88,9)	102 (60,7)	41 (93,2)
Behandlungs-bedingt	-	-	46 (41,8)	2 (5,7)	20 (34,5)	1 (11,1)	66 (39,3)	3 (6,8)
TOTAL	-	-	110 (100)	35 (100)	58 (100)	9 (100)	168 (100)	44 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-3461 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 aufgeführt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 110 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, im AR101-Arm, hiervon waren 41,8% behandlungsbedingt. 35 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren 5,7 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 58 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten,

beobachtet, 34,5 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 9 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, beobachtet, hiervon waren 11,1 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3462: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	13 (44,8)	2 (100)	21 (61,8)	4 (100)	34 (54)	6 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	16 (55,2)	0 (0)	13 (38,2)	0 (0)	29 (46)	0 (0)
TOTAL	-	-	29 (100)	2 (100)	34 (100)	4 (100)	63 (100)	6 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-3462 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Probanden zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 29 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe, hiervon waren 55,2 % behandlungsbedingt. 2 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, beide waren nicht behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 34 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 38,2 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 4 unerwünschte Ereignisse beobachtet, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führe, hiervon waren alle nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3463: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1		-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Grad 2	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
≤ 2	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
≥ 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-3463 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010. In der Dosissteigerungsphase wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Placebo-Gruppe beobachtet, welches nicht behandlungsbedingt war (s. Tabelle 4-3464).

Tabelle 4-3464: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs bedingt	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Behandlungs bedingt	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (145)								

→Geschlecht (Weiblich; Männlich)

Tabelle 4-3465: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei weiblichen Patienten in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	65 (78,3)	14 (73,7)	29 (76,3)	8 (88,9)	94 (77,7)	22 (78,6)
Grad 2	-	-	16 (19,3)	5 (26,3)	9 (23,7)	1 (11,1)	25 (20,7)	6 (21,4)
Grad 3	-	-	2 (2,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,7)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	81 (97,6)	19 (100)	38 (100)	9 (100)	119 (98,3)	28 (100)
≥ 3	-	-	2 (2,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,7)	0 (0)
TOTAL	-	-	83 (100)	19 (100)	38 (100)	9 (100)	121 (100)	28 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-3465 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010 dargestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 83 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den weiblichen Patienten im AR101-Arm beobachtet, wovon 2 den Schweregrad 3 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 19 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten. 38 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. 9 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-3466: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei männlichen Patienten in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	37 (66,1)	14 (77,8)	37 (68,5)	4 (100)	74 (67,3)	18 (81,8)
Grad 2	-	-	18 (32,1)	4 (22,2)	17 (31,5)	0 (0)	35 (31,8)	4 (18,2)
Grad 3	-	-	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	55 (98,2)	18 (100)	54 (100)	4 (100)	109 (99,1)	22 (100)
≥ 3	-	-	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)
TOTAL	-	-	56 (100)	18 (100)	54 (100)	4 (100)	110 (100)	22 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-3466 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010. Während der Dosissteigerungsphase wurden 56 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den männlichen Patienten im AR101-Arm beobachtet, wovon eines den Schweregrad von 3 aufzeigte. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 18 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten. 54 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. 4 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, alle mit einem Schweregrad von ≤ 2.

Tabelle 4-3467: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, gesamte Studie		64	16			
	Ja	26 (40,63)	8 (50)	-0,0938 (-0,3646-0,1771)	0,6842 (0,2278-2,0547)	0,8125 (0,4583-1,4404)
	Nein	38 (59,38)	8 (50)			
	p*	0,4975		0,3425		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3467 wird der Anteil der weiblichen Probanden gezeigt, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC010 aufwies. 40,63 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 50 % der weiblichen Patienten. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-3468: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, gesamte Studie		68	27			
	Ja	33 (48,53)	8 (29,63)	0,1890 (-0,0318-0,4098)	2,2393 (0,8633-5,8085)	1,6379 (0,8717-3,0775)
	Nein	35 (51,47)	19 (70,37)			
	p*	0,0934		0,0013		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3468 zeigt den Anteil der männlichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC010 aufwies. 48,53 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 29,63 % der männlichen Patienten. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-3469: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,372	0,674-2,793	0,3829
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,948	0,518-1,737	0,8629
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

In der Tabelle 4-3469 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, aufgezeigt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8629).

Tabelle 4-3470: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Dosissteigerung		64	16			
	Ja	22 (34,38)	7 (43,75)	-0,0938 (-0,3571- 0,1696)	0,6735 (0,221- 2,0524)	0,7857 (0,4099- 1,506)
	Nein	42 (65,63)	9 (56,25)			
	p*	0,4854		0,3419		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

Die Tabelle 4-3470 zeigt den Anteil der weiblichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC010 aufwies. 34,38 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung

der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 43,75 % der weiblichen Patienten. Zwischen den Behandlungsgruppen lag kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Tabelle 4-3471: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Dosissteigerung		68	27			
	Ja	25 (36,76)	7 (25,93)	0,1084 (-0,1023-0,3191)	1,6611 (0,6161-4,4789)	1,4181 (0,6974-2,8835)
	Nein	43 (63,24)	20 (74,07)			
	p*	0,3134		0,0099		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3471 zeigt den Anteil der männlichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC010 aufwies. 36,76 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei 25,93 % der männlichen Patienten zu beobachten. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3472: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,132	0,543-2,359	0,7402
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,108	0,592-2,073	0,7483

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3472 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,7483).

Tabelle 4-3473: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		64	16			
	Ja	13 (20,31)	3 (18,75)	0,0156 (-0,2035-0,2348)	1,1046 (0,2737-4,4582)	1,0833 (0,3501-3,3521)
	Nein	51 (79,69)	13 (81,25)			
	p*	1		0,096		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3473 wird der Anteil der weiblichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 gezeigt. 20,31 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 18,75 % der weiblichen Patienten. Es lag kein hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3474: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		68	27			
	Ja	17 (25)	2 (7,41)	0,1759 (-0,0024-0,3543)	4,1667 (0,8921-19,4615)	3,375 (0,8359-13,6273)
	Nein	51 (75)	25 (92,59)			
	p*	0,0532		0,0007		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3474 zeigt den Anteil der männlichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der

Erhaltungsphase der Studie ARC010 aufwies. 25 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei 7,41 % der männlichen Patienten zu beobachten. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-3475: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,251	0,811-6,248	0,1195
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,942	0,444-1,998	0,8765
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-3475 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8765).

Tabelle 4-3476: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	40 (48,2)	17 (89,5)	23 (60,5)	8 (88,9)	63 (52,1)	25 (89,3)
Behandlungs-bedingt	-	-	43 (51,8)	2 (10,5)	15 (39,5)	1 (11,1)	58 (47,9)	3 (10,7)
TOTAL	-	-	83 (100)	19 (100)	38 (100)	9 (100)	121 (100)	28 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-3476 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010 aufgeführt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 83 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, im AR101-Arm, hiervon waren 51,8% behandlungsbedingt. 19 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren 10,5 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 38 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, beobachtet, 39,5 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 9 unerwünschte Ereignisse, welche zu

einer Unterbrechung der Dosierung führten, beobachtet, hiervon waren 11,1 % behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3477: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	37 (66,1)	18 (100)	36 (66,7)	4 (100)	73 (66,4)	22 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	19 (33,9)	0 (0)	18 (33,3)	0 (0)	37 (33,6)	0 (0)
TOTAL	-	-	56 (100)	18 (100)	54 (100)	4 (100)	110 (100)	22 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-3477 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 56 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe, hiervon waren 33,9 % behandlungsbedingt. 18 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, alle waren nicht behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 54 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 33,3 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 4 unerwünschte Ereignisse beobachtet, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, hiervon waren alle nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3478: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1		-	-	0 (0)	-	-	-	1 (100)
Grad 2	-	-	-	1 (100)	-	-	-	0 (0)
Grad 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
≤ 2	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
≥ 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-3478 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010. In der Dosissteigerungsphase wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, bei den männlichen Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet, welches nicht behandlungsbedingt war (s. Tabelle 4-3479).

Tabelle 4-3479: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs bedingt	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Behandlungs bedingt	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (145)								

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-3480: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	51 (77,3)	12 (75)	20 (69)	9 (90)	71 (74,7)	21 (80,8)
Grad 2	-	-	14 (21,2)	4 (25)	9 (31)	1 (10)	23 (24,2)	5 (19,2)
Grad 3	-	-	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	65 (98,5)	16 (100)	29 (100)	10 (100)	94 (98,9)	26 (100)
≥ 3	-	-	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)
TOTAL	-	-	66 (100)	16 (100)	29 (100)	10 (100)	95 (100)	26 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-3480 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 dargestellt. In der Dosissteigerungsphase wurden 66 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma im AR101-Arm beobachtet, wovon eines den Schweregrad 3 aufwies. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 16 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten. 29 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. 10 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, alle zeigten einen Schweregrad von ≤ 2 auf.

Tabelle 4-3481: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	51 (69,9)	16 (76,2)	46 (73)	3 (100)	97 (71,3)	19 (79,2)
Grad 2	-	-	20 (27,4)	5 (23,8)	17 (27)	0 (0)	37 (27,2)	5 (20,8)
Grad 3	-	-	2 (2,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,5)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	71 (97,3)	21 (100)	63 (100)	3 (100)	134 (98,5)	24 (100)
≥ 3	-	-	2 (2,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,5)	0 (0)
TOTAL	-	-	73 (100)	21 (100)	63 (100)	3 (100)	136 (100)	24 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-3481 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 dargestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 73 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma im AR101-Arm beobachtet, wovon 2 den Schweregrad 3 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 21 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten. 63 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. 3 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, alle mit einem Schweregrad von ≤ 2.

Tabelle 4-3482: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, gesamte Studie		56	14			
	Ja	29 (51,79)	8 (57,14)	-0,0536 (-0,3459-0,2388)	0,8056 (0,2472-2,6247)	0,9063 (0,5392-1,5233)
	Nein	27 (48,21)	6 (42,86)			
	p*	0,7195		0,2517		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3482 wird der Anteil der Probanden mit Asthma, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC010 gezeigt. 51,79 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 57,14 % der Patienten. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3483: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, gesamte Studie		76	29			
	Ja	30 (39,47)	8 (27,59)	0,1189 (-0,0867-0,3245)	1,712 (0,6719-4,3618)	1,4309 (0,7454-2,7467)
	Nein	46 (60,53)	21 (72,41)			
	p*	0,2571		0,0061		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3483 stellt den Anteil der Probanden ohne Asthma dar, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie

ARC010 zeigtet. Bei 39,47 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei 27,59 % der Patienten der Fall. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3484: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,285	0,627-2,634	0,4934
Asthma Nein vs. Ja	0,515	0,277-0,954	0,035
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-3484 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, auf. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,7035).

Tabelle 4-3485: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Dosissteigerung		56	14			
	Ja	26 (46,43)	6 (42,86)	0,0357 (-0,256- 0,3275)	1,1556 (0,3545- 3,7667)	1,0833 (0,556- 2,1109)
	Nein	30 (53,57)	8 (57,14)			
	p*	0,8104		0,1042		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (145)						

In der Tabelle 4-3485 wird der Anteil der Probanden mit Asthma, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC010 gezeigt. 46,43 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC010 in dieser Phase auf. In der Placebo-Gruppe waren es 42,86 % der Patienten. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3486: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Dosissteigerung		76	29			
	Ja	21 (27,63)	8 (27,59)	0,0005 (-0,1908-0,1917)	1,0023 (0,3849-2,6098)	1,0016 (0,501-2,0028)
	Nein	55 (72,37)	21 (72,41)			
	p*	0,9963		0,0723		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3486 stellt den Anteil der Probanden ohne Asthma dar, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC010 zeigte. Bei 27,63 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte. In der Placebo-Gruppe war dies bei 27,59 % der Patienten ohne Asthma der Fall. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3487: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,061	0,503-2,235	0,8768
Asthma Nein vs. Ja	0,455	0,24-0,861	0,0156

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3416 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung auf. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0156).

Tabelle 4-3488: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		56	14			
	Ja	10 (17,86)	4 (28,57)	-0,1071 (-0,3414-0,1271)	0,5435 (0,1414-2,0884)	0,625 (0,2297-1,7002)
	Nein	46 (82,14)	10 (71,43)			
	p*	0,4566		0,3752		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3488 wird der Anteil der Probanden mit Asthma, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 gezeigt. 17,86 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in dieser Phase auf. In der Placebo-Gruppe waren es 28,57 % der Patienten. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3489: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		76	29			
	Ja	20 (26,32)	1 (3,45)	0,2287 (0,0576-0,3998)	10 (1,2759-78,3783)	7,6316 (1,0725-54,3025)
	Nein	56 (73,68)	28 (96,55)			
	p*	0,0088		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3489 stellt den Anteil der Probanden ohne Asthma dar, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der

Erhaltungsphase der Studie ARC010 aufwies. 26,32 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in dieser Phase auf. In der Placebo-Gruppe waren es 3,45 % der Patienten.

Tabelle 4-3490: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,247	0,81-6,234	0,1199
Asthma Nein vs. Ja	1,055	0,492-2,264	0,8903
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-3490 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8903)

Tabelle 4-3491: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	45 (68,2)	16 (100)	19 (65,5)	10 (100)	64 (67,4)	26 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	21 (31,8)	0 (0)	10 (34,5)	0 (0)	31 (32,6)	0 (0)
TOTAL	-	-	66 (100)	16 (100)	29 (100)	10 (100)	95 (100)	26 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-3491 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010 aufgeführt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 66 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, im AR101-Arm, hiervon waren 31,8 % behandlungsbedingt. 16 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren alle nicht behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 29 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, beobachtet, 34,5 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 10 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, beobachtet, hiervon waren alle nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3492: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	32 (43,8)	19 (90,5)	40 (63,5)	2 (66,7)	72 (52,9)	21 (87,5)
Behandlungs-bedingt	-	-	41 (56,2)	2 (9,5)	23 (36,5)	1 (33,3)	64 (47,1)	3 (12,5)
TOTAL	-	-	73 (100)	21 (100)	63 (100)	3 (100)	136 (100)	24 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-3492 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 73 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe, hiervon waren 56,2 % behandlungsbedingt. 21 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 9,5 % waren behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 63 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 36,5 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 3 unerwünschte Ereignisse beobachtet, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eines davon war nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3493: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Asthma aufgeteilt nach

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1		-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Grad 2	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
≤ 2	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
≥ 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (145)								

Schweregrad in der Studie ARC010

Die Tabelle 4-3493 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma der Studie ARC003. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, zeigte sich bei den Patienten mit Asthma während der Dosissteigerung im Placebo-Arm, dieses war nicht behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-3494).

Tabelle 4-3494: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs bedingt	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Behandlungs bedingt	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (145)								

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen in der Studie ARC007

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-3495: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	5 (71,4)	2 (100)	178 (75,1)	67 (77,9)	16 (76,2)	3 (100)	199 (75,1)	72 (79,1)
Grad 2	2 (28,6)	0 (0)	57 (24,1)	18 (20,9)	5 (23,8)	0 (0)	64 (24,2)	18 (19,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,8)	1 (1,2)	0 (0)	0 (0)	2 (0,8)	1 (1,1)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	7 (100)	2 (100)	235 (99,2)	85 (98,8)	21 (100)	3 (100)	263 (99,2)	90 (98,9)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (0,8)	1 (1,2)	0 (0)	0 (0)	2 (0,8)	1 (1,1)
TOTAL	7 (100)	2 (100)	237 (100)	86 (100)	21 (100)	3 (100)	265 (100)	91 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-3495 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 dargestellt. In der initialen Aufdosierung wurden 7 unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im AR101-Arm festgestellt. 2 waren es in der Placebo-Gruppe. Während der Dosissteigerungsphase wurden 237 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, im AR101-Arm beobachtet, wovon 2 den Schweregrad 3 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 86 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten. 21 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, zeigten sich während der 300 mg täglich bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. 3 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-3496: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	0 (0)	0 (0)	73 (48,7)	17 (94,4)	5 (71,4)	3 (100)	78 (49,7)	20 (95,2)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	65 (43,3)	1 (5,6)	2 (28,6)	0 (0)	67 (42,7)	1 (4,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	12 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (7,6)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	0 (0)	0 (0)	138 (92)	18 (100)	7 (100)	3 (100)	145 (92,4)	21 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	12 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (7,6)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	150 (100)	18 (100)	7 (100)	3 (100)	157 (100)	21 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-3496 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007. Während der Dosissteigerungsphase wurden 150 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren im AR101-Arm beobachtet, wovon 12 einen Schweregrad von 3 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren in dieser Phase 18 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, zu beobachten. 7 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, zeigten sich während der 300 mg täglich bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten. 3 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, alle mit einem Schweregrad von ≤ 2.

Tabelle 4-3497: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, gesamte Studie		226	114			
	Ja	86 (38,05)	34 (29,82)	0,0823 (-0,0253-0,1899)	1,4454 (0,8919-2,3424)	1,2759 (0,92-1,7695)
	Nein	140 (61,95)	80 (70,18)			
	p*	0,1339		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3497 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC007 aufwies. 38,05 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 29,82 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-3498: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, gesamte Studie		111	54			
	Ja	49 (44,14)	12 (22,22)	0,2192 (0,0622-0,3762)	2,7661 (1,3159-5,8146)	1,9865 (1,1564-3,4125)
	Nein	62 (55,86)	42 (77,78)			
	p*	0,0062		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3498 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC007 gezeigt. 44,14 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC007 auf. 22,22 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren waren es in der Placebo-Gruppe.

Tabelle 4-3499: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,772	1,184-2,651	0,0054
Alter 12-17 vs. 4-11	1,072	0,726-1,582	0,7275
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-3499 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, auf. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,7275).

Tabelle 4-3500: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, initiale Aufdosierung		226	114			
	Ja	5 (2,21)	1 (0,88)	0,0134 (-0,0163- 0,043)	2,5566 (0,2951- 22,1454)	2,5221 (0,2982- 21,3339)
	Nein	221 (97,79)	113 (99,12)			
	p*	0,6679		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

In der Tabelle 4-3500 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 gezeigt. 5 der Patienten (2,21 %) zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe wurde dies bei einem Patienten zwischen 4 – 11 Jahren beobachtet. Dieser Effekt zeigte sich statistisch nicht signifikant. Die Patienten zwischen 12 - 17 -Jahren zeigten in

dieser Phase der Studie ARC007 kein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte.

Tabelle 4-3501: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,557	0,295-22,145	0,3941
Alter 12-17 vs. 4-11	<0,001	<0,001- >999,999	0,9468
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-3501 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,9468).

Tabelle 4-3502: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Dosissteigerung		226	114			
	Ja	81 (35,84)	34 (29,82)	0,0602 (-0,0464- 0,1667)	1,3144 (0,8095- 2,1341)	1,2017 (0,8629- 1,6736)
	Nein	145 (64,16)	80 (70,18)			
	p*	0,2683		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

In der Tabelle 4-3502 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC007 gezeigt. 35,84 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 29,82 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3503: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Dosissteigerung		111	54			
	Ja	48 (43,24)	9 (16,67)	0,2658 (0,1111-0,4204)	3,8095 (1,6977-8,5481)	2,5946 (1,3773-4,8879)
	Nein	63 (56,76)	45 (83,33)			
	p*	0,0008		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3503 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC007 aufwies. 43,24 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte. In der Placebo-Gruppe waren es 16,67 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren.

Tabelle 4-3504: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,802	1,196-2,716	0,0049
Alter 12-17 vs. 4-11	1,028	0,693-1,526	0,8895

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3504 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,8895).

Tabelle 4-3505: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, 300 mg täglich		226	114			
	Ja	12 (5,31)	1 (0,88)	0,0443 (0,0011-0,0875)	6,3364 (0,8135-49,3534)	6,0531 (0,797-45,9752)
	Nein	214 (94,69)	113 (99,12)			
	p*	0,0679		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3505 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich der Studie ARC007 aufwies. 5,31 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war es ein Patient (0,88 %) zwischen 4 - 11 Jahren. Es lag hier kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3506: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, 300 mg täglich		111	54			
	Ja	4 (3,6)	3 (5,56)	-0,0195 (-0,0851-0,046)	0,6355 (0,1371-2,9456)	0,6486 (0,1505-2,7964)
	Nein	107 (96,4)	51 (94,44)			
	p*	0,6842		0,0078		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3506 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich der Studie ARC007 aufwies. 3,6 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich der Studie ARC007. In der Placebo-Gruppe waren es 5,56 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren. Es lag hier kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3507: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,042	0,672-6,207	0,2082
Alter 12-17 vs. 4-11	1,109	0,433-2,839	0,8288
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-3507 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,8288).

Tabelle 4-3508: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	3 (42,9)	2 (100)	167 (70,5)	76 (88,4)	13 (61,9)	3 (100)	183 (69,1)	81 (89)
Behandlungs-bedingt	4 (57,1)	0 (0)	70 (29,5)	10 (11,6)	8 (38,1)	0 (0)	82 (30,9)	10 (11)
TOTAL	7 (100)	2 (100)	237 (100)	86 (100)	21 (100)	3 (100)	265 (100)	91 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-3508 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung konnten 7 unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, im AR101-Arm beobachtet werden, 57,1 % davon waren behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm waren es 2 nicht behandlungsbedingte derartige Ereignisse. Während der Dosissteigerung zeigten sich 237 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, im AR101-Arm, hiervon waren 29,5% behandlungsbedingt. 86 unerwünschte

Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren 11,6 % behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 21 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, beobachtet, 38,1 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 3 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, beobachtet, hiervon waren alle nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3509: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	65 (43,3)	18 (100)	4 (57,1)	3 (100)	69 (43,9)	21 (100)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	85 (56,7)	0 (0)	3 (42,9)	0 (0)	88 (56,1)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	150 (100)	18 (100)	7 (100)	3 (100)	157 (100)	21 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-3509 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Probanden zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 150 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe, hiervon waren 56,7 % behandlungsbedingt. 18 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, alle waren nicht behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 7 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 42,9 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 3 unerwünschte Ereignisse beobachtet, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führe, alle waren nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3510: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1		-	0 (0)	0 (0)		-	0 (0)	0 (0)
Grad 2	-	-	1 (100)	0 (0)	-	-	1 (100)	0 (0)
Grad 3	-	-	0 (0)	1 (100)	-	-	0 (0)	1 (100)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	1 (100)	0 (0)	-	-	1 (100)	0 (0)
≥ 3	-	-	0 (0)	1 (100)	-	-	0 (0)	1 (100)
TOTAL	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-3510 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007. In der Dosissteigerungsphase wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, welches nicht behandlungsbedingt war (s. Tabelle 4-3511). Im Placebo-Arm kam in dieser Phase ebenfalls ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, vor. Dieses stellte sich als nicht behandlungsbedingt heraus (s. Tabelle 4-3511). Bei den Patienten zwischen 12 – 17 Jahren kam kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC007 vor.

Tabelle 4-3511: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs bedingt	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Behandlungs bedingt	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	1 (100)
Quelle: (149)								

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-3512: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei weiblichen Patienten in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	1 (50)	0 (0)	98 (57,6)	22 (68,8)	8 (72,7)	2 (100)	107 (58,5)	24 (70,6)
Grad 2	1 (50)	0 (0)	65 (38,2)	9 (28,1)	3 (27,3)	0 (0)	69 (37,7)	9 (26,5)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	7 (4,1)	1 (3,1)	0 (0)	0 (0)	7 (3,8)	1 (2,9)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	2 (100)	0 (0)	163 (95,9)	31 (96,9)	11 (100)	2 (100)	176 (96,2)	33 (97,1)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	7 (4,1)	1 (3,1)	0 (0)	0 (0)	7 (3,8)	1 (2,9)
TOTAL	2 (100)	0 (0)	170 (100)	32 (100)	11 (100)	2 (100)	183 (100)	34 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-3512 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007 dargestellt. In der initialen Aufdosierung wurden 2 unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe aufgezeigt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 170 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den weiblichen Patienten im AR101-Arm beobachtet, wovon 7 den Schweregrad 3 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 32 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten. 11 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, zeigten sich während der 300 mg täglich bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. 2 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, welche ebenfalls alle einen Schweregrad von ≤ 2 zeigten.

Tabelle 4-3513: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei männlichen Patienten in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	4 (80)	2 (100)	153 (70,5)	62 (86,1)	13 (76,5)	4 (100)	170 (71,1)	68 (87,2)
Grad 2	1 (20)	0 (0)	57 (26,3)	10 (13,9)	4 (23,5)	0 (0)	62 (25,9)	10 (12,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	7 (3,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (2,9)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	5 (100)	2 (100)	210 (96,8)	72 (100)	17 (100)	4 (100)	232 (97,1)	78 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	7 (3,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (2,9)	0 (0)
TOTAL	5 (100)	2 (100)	217 (100)	72 (100)	17 (100)	4 (100)	239 (100)	78 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-3513 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007. In der initialen Aufdosierung zeigten sich 5 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den männlichen Patienten im AR101-Arm. 2 dieser Art wurden im Placebo-Arm festgestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 217 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den männlichen Patienten im AR101-Arm beobachtet, wovon 7 den Schweregrad von 3 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 72 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten. 17 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, zeigten sich während der 300 mg täglich bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. 4 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, welche einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-3514: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, gesamte Studie		119	66			
	Ja	53 (44,54)	20 (30,3)	0,1423 (-0,0047-0,2894)	1,847 (0,9764-3,4936)	1,4697 (0,9684-2,2307)
	Nein	66 (55,46)	46 (69,7)			
	p*	0,0577		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3514 wird der Anteil der weiblichen Probanden gezeigt, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC007 aufwies. 44,54 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 30,3 % der weiblichen Patienten. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-3515: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, gesamte Studie		218	102			
	Ja	82 (37,61)	26 (25,49)	0,1212 (0,0101-0,2324)	1,7624 (1,0448-2,973)	1,4757 (1,016-2,1433)
	Nein	136 (62,39)	76 (74,51)			
	p*	0,0326		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3515 zeigt den Anteil der männlichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie

ARC007 aufwies. 37,61 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 25,49 % der männlichen Patienten. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-3516: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,796	1,198-2,691	0,0046
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,313	0,899-1,918	0,1587
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-3516 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, aufgezeigt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,1587).

Tabelle 4-3517: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, initiale Aufdosierung		119	66			
	Ja	2 (1,68)	0 (0)	0,0168 (-0,0143-0,0479)	-	2,792 (0,136-57,311)
	Nein	117 (98,32)	66 (100)			
	p*	0,5385		0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Die Tabelle 4-3517 zeigt den Anteil der weiblichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 aufwies. 1,68 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei keiner weiblichen Patientin zu beobachten. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-3518: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, initiale Aufdosierung		218	102			
	Ja	3 (1,38)	1 (0,98)	0,004 (-0,0222-0,0301)	1,4093 (0,1448-13,7163)	1,4037 (0,1478-13,33)
	Nein	215 (98,62)	101 (99,02)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3518 zeigt den Anteil der männlichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 aufwies. 1,38 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei einem männlichen Patienten (0,98 %) zu beobachten. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-3519: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,503	0,29-21,617	0,4042
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,888	0,161-4,908	0,8921

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3519 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, gezeigt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8921).

Tabelle 4-3520: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Dosissteigerung		119	66			
	Ja	51 (42,86)	18 (27,27)	0,1558 (0,0104-0,3013)	2 (1,0419-3,8392)	1,5714 (1,0068-2,4528)
	Nein	68 (57,14)	48 (72,73)			
	p*	0,0358		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3520 zeigt den Anteil der weiblichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC007 aufwies. 42,86 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 27,27 % der weiblichen Patienten.

Tabelle 4-3521: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Dosissteigerung		218	102			
	Ja	78 (35,78)	25 (24,51)	0,1127 (0,0029-0,2225)	1,716 (1,0107-2,9135)	1,4598 (0,9941-2,1437)
	Nein	140 (64,22)	77 (75,49)			
	p*	0,0443		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3521 zeigt den Anteil der männlichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC007 aufwies. 35,78 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei 24,51 % der männlichen Patienten zu beobachten. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag hierbei vor.

Tabelle 4-3522: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,824	1,209-2,753	0,0042
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,286	0,877-1,887	0,1975
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-3522 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,1975).

Tabelle 4-3523: Anzahl an weiblichen Probanden Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, 300 mg täglich		119	66			
	Ja	5 (4,2)	2 (3,03)	0,0117 (-0,0457- 0,0691)	1,4035 (0,2647- 7,4419)	1,3866 (0,2766- 6,9505)
	Nein	114 (95,8)	64 (96,97)			
	p*	1		0,0005		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

In der Tabelle 4-3523 wird der Anteil der weiblichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich der Studie ARC007 gezeigt. 4,2 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der

Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 3,03 % der weiblichen Patienten. Es lag kein hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3524: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, 300 mg täglich		218	102			
	Ja	11 (5,05)	2 (1,96)	0,0309 (-0,0156-0,0773)	2,657 (0,578-12,2145)	2,5734 (0,581-11,3976)
	Nein	207 (94,95)	100 (98,04)			
	p*	0,2385		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3524 zeigt den Anteil der männlichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich Erhaltungsphase der Studie ARC007 aufwies. 5,05 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei 1,96 % der männlichen Patienten zu beobachten. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-3525: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der 300 mg täglich aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,04	0,671-6,203	0,2092
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,951	0,372-2,432	0,9161

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3525 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9161).

Tabelle 4-3526: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	2 (100)	0 (0)	91 (53,5)	32 (100)	3 (27,3)	2 (100)	96 (52,5)	34 (100)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	79 (46,5)	0 (0)	8 (72,7)	0 (0)	87 (47,5)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)	170 (100)	32 (100)	11 (100)	2 (100)	183 (100)	34 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-3526 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden 2 nicht behandlungsbedingte unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, im AR101-Arm beobachtet. Während der Dosissteigerung zeigten sich 170 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, im AR101-Arm, hiervon waren 46,5% behandlungsbedingt. 32 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren alle Ereignisse nicht behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 11 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, beobachtet, 72,7 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 2 nicht behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, beobachtet.

Tabelle 4-3527: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg /Tag		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	1 (20)	2 (100)	141 (65)	62 (86,1)	14 (82,4)	4 (100)	156 (65,3)	68 (87,2)
Behandlungs-bedingt	4 (80)	0 (0)	76 (35)	10 (13,9)	3 (17,6)	0 (0)	83 (34,7)	10 (12,8)
TOTAL	5 (100)	2 (100)	217 (100)	72 (100)	17 (100)	4 (100)	239 (100)	78 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-3527 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007. Während der initialen Aufdosierung wurden 5 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, im AR101-Arm festgestellt, 80 %

davon behandlungsbedingt. 2 waren es im Placebo-Arm, beide nicht behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 217 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe, hiervon waren 35 % behandlungsbedingt. 72 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 13,9 % waren behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 17 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 17,6 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 4 unerwünschte Ereignisse beobachtet, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, hiervon waren alle nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3528: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1		-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 2	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 3	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Grad 4 oder 5	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
≤ 2	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
≥ 3	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-3528 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007. In der Dosissteigerungsphase wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, bei den weiblichen Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet, dieses war nicht behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-3530).

Tabelle 4-3529: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1		-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Grad 2	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-3529 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dargestellt, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007. In der Dosissteigerungsphase wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe beobachtet, welches nicht behandlungsbedingt war (s. Tabelle 4-3531).

Tabelle 4-3530: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs bedingt	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Behandlungs bedingt	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (149)								

Tabelle 4-3531: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)

Nicht Behandlungs bedingt	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Behandlungs bedingt	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Quelle: (149)								

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-3532: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten mit Asthma in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	5 (83,3)	0 (0)	154 (69,7)	55 (85,9)	15 (75)	3 (100)	174 (70,4)	58 (86,6)
Grad 2	1 (16,7)	0 (0)	62 (28,1)	9 (14,1)	5 (25)	0 (0)	68 (27,5)	9 (13,4)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	5 (2,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (2)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	6 (100)	0 (0)	216 (97,7)	64 (100)	20 (100)	3 (100)	242 (98)	67 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	5 (2,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (2)	0 (0)
TOTAL	6 (100)	0 (0)	221 (100)	64 (100)	20 (100)	3 (100)	247 (100)	67 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-3532 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC007 dargestellt. In der initialen Aufdosierung traten 6 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, im AR101-Arm auf. Während der Dosissteigerungsphase wurden 221 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma im AR101-Arm beobachtet, wovon 5 den Schweregrad 3 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 64 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten. 20 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, zeigten sich während der 300 mg täglich bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. 3 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, welche einen Schweregrad von ≤ 2 zeigten.

Tabelle 4-3533: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten ohne Asthma in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	0 (0)	2 (100)	97 (58,4)	29 (72,5)	6 (75)	3 (100)	103 (58,9)	34 (75,6)
Grad 2	1 (100)	0 (0)	60 (36,1)	10 (25)	2 (25)	0 (0)	63 (36)	10 (22,2)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	9 (5,4)	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)	9 (5,1)	1 (2,2)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (100)	2 (100)	157 (94,6)	39 (97,5)	8 (100)	3 (100)	166 (94,9)	44 (97,8)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	9 (5,4)	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)	9 (5,1)	1 (2,2)
TOTAL	1 (100)	2 (100)	166 (100)	40 (100)	8 (100)	3 (100)	175 (100)	45 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-3533 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC007 dargestellt. In der initialen Aufdosierung wurde ein unerwünschtes Ereignis in der AR101-gruppr sowie 2 unerwünschten Ereignisse in der Placebo-Gruppe, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, nachgewiesen. Während der Dosissteigerungsphase wurden 166 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma im AR101-Arm beobachtet, wovon 9 den Schweregrad 3 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 40 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten. 8 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, zeigten sich während der 300 mg täglich bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. 3 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, alle mit einem Schweregrad von ≤ 2.

Tabelle 4-3534: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, gesamte Studie		176	77			
	Ja	78 (44,32)	24 (31,17)	0,1315 (0,0001-0,2629)	1,7577 (0,9974-3,0973)	1,4219 (0,9812-2,0604)
	Nein	98 (55,68)	53 (68,83)			
	p*	0,0498		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3534 wird der Anteil der Probanden mit Asthma, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC007 gezeigt. 44,32 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 21,17 % der Patienten. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3535: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, gesamte Studie		161	91			
	Ja	57 (35,4)	22 (24,18)	0,1123 (-0,007-0,2315)	1,719 (0,9639-3,0654)	1,4644 (0,9627-2,2276)
	Nein	104 (64,6)	69 (75,82)			
	p*	0,065		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3535 stellt den Anteil der Probanden ohne Asthma dar, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie

ARC007 zeigtet. Bei 35,4 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei 24,18 % der Patienten der Fall. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3536: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,738	1,16-2,606	0,0074
Asthma Nein vs. Ja	0,693	0,479-1,002	0,0515
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-3536 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0515).

Tabelle 4-3537: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, initiale Aufdosierung		176	77			
	Ja	4 (2,27)	0 (0)	0,0227 (-0,0107- 0,0561)	-	3,966 (0,216- 72,775)
	Nein	172 (97,73)	77 (100)			
	p*	0,3171		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

In der Tabelle 4-3537 wird der Anteil der Probanden mit Asthma, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 gezeigt. 4 Patienten (2,27 %) mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in dieser Phase der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe konnte dies bei keinem Patienten mit Asthma beobachtet werden. Hierbei wurde kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt.

Tabelle 4-3538: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, initiale Aufdosierung		161	91			
	Ja	1 (0,62)	1 (1,1)	-0,0048 (-0,0276-0,018)	0,5625 (0,0348-9,1016)	0,5652 (0,0358-8,9291)
	Nein	160 (99,38)	90 (98,9)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3538 zeigt den Anteil der Probanden ohne Asthma, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 aufwies. Je ein Patient aus der AR101-Gruppe (0,62 %) und aus der Placebo-Gruppe (1,1 %) zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte. Hierbei wurde kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt.

Tabelle 4-3539: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,416	0,279-20,899	0,423
Asthma Nein vs. Ja	0,519	0,094-2,865	0,4515

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3539 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,4515).

Tabelle 4-3540: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Dosissteigerung		176	77			
	Ja	73 (41,48)	24 (31,17)	0,1031 (-0,0271-0,2333)	1,5651 (0,887-2,7616)	1,3307 (0,9142-1,9371)
	Nein	103 (58,52)	53 (68,83)			
	p*	0,1207		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3540 wird der Anteil der Probanden mit Asthma, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC007 gezeigt. 41,48 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Studie ARC007 in dieser Phase auf. In der Placebo-Gruppe waren es 31,17 % der Patienten. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3541: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, Dosissteigerung		161	91			
	Ja	56 (34,78)	19 (20,88)	0,139 (0,0215-0,2566)	2,0211 (1,1085-3,6848)	1,6659 (1,0596-2,6191)
	Nein	105 (65,22)	72 (79,12)			
	p*	0,0204		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3541 stellt den Anteil der Probanden ohne Asthma dar, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC007 zeigte. Bei 34,78 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte. In der Placebo-Gruppe war dies bei 20,88 % der Patienten ohne Asthma der Fall.

Tabelle 4-3542: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, währen der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,769	1,172-2,671	0,0066
Asthma Nein vs. Ja	0,699	0,481-1,016	0,0604

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3542 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0604).

Tabelle 4-3543: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, 300 mg täglich		176	77			
	Ja	10 (5,68)	1 (1,3)	0,0438 (-0,0108-0,0984)	4,5783 (0,5757-36,4086)	4,375 (0,57-33,5829)
	Nein	166 (94,32)	76 (98,7)			
	p*	0,1807		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3543 wird der Anteil der Probanden mit Asthma, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich der Studie ARC007 gezeigt. 5,68 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in dieser Phase auf. In der Placebo-Gruppe waren es ein Patient (1,3 %). Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3544: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, 300 mg täglich		161	91			
	Ja	6 (3,73)	3 (3,3)	0,0043 (-0,0434-0,052)	1,1355 (0,2771-4,6526)	1,1304 (0,2896-4,4126)
	Nein	155 (96,27)	88 (96,7)			
	p*	1		0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3544 stellt den Anteil der Probanden ohne Asthma dar, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich der Studie ARC007 aufwies. 3,73 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, in dieser Phase auf. In der Placebo-Gruppe waren es 3,3 % der Patienten. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3545: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,022	0,664-6,154	0,2152
Asthma Nein vs. Ja	0,843	0,342-2,077	0,7109
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-3545 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,7109)

Tabelle 4-3546: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	2 (33,3)	0 (0)	128 (57,9)	62 (96,9)	9 (45)	3 (100)	139 (56,3)	65 (97)
Behandlungs-bedingt	4 (66,7)	0 (0)	93 (42,1)	2 (3,1)	11 (55)	0 (0)	108 (43,7)	2 (3)
TOTAL	6 (100)	0 (0)	221 (100)	64 (100)	20 (100)	3 (100)	247 (100)	67 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-3546 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC007 aufgeführt. 6 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, wurde in der AR101-Gruppe beobachtet, 66,7 % davon waren behandlungsbedingt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 221 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, im AR101-Arm, hiervon waren 42,1% behandlungsbedingt. 64 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren 3,1 % behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 20 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, beobachtet, 55 % waren

behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 3 nicht behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, beobachtet.

Tabelle 4-3547: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	1 (100)	2 (100)	104 (62,7)	32 (80)	8 (100)	3 (100)	113 (64,6)	37 (82,2)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	62 (37,3)	8 (20)	0 (0)	0 (0)	62 (35,4)	8 (17,8)
TOTAL	1 (100)	2 (100)	166 (100)	40 (100)	8 (100)	3 (100)	175 (100)	45 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-3547 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC007. Ein nicht behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, kam im AR101-Arm in der initialen Aufdosierung vor. Im Placebo-Arm waren es 2 dieser Art. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 166 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe, hiervon waren 37,3 % behandlungsbedingt. 40 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 20 % waren behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 8 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren alle nicht behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 3 unerwünschte Ereignisse beobachtet, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, ebenfalls alle nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3548: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Asthma aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1		-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Grad 2	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Grad 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
≥ 3	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-3548 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma der Studie ARC007. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, zeigte sich bei den Patienten mit Asthma während der Dosissteigerungsphase im AR101-Arm, dieses war nicht behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-3550).

Tabelle 4-3549: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1		-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 2	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 3	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Grad 4 oder 5	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
≤ 2	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
≥ 3	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-3549 wird die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führten, bei den Patienten ohne Asthma der Studie ARC007 aufgezeigt. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Unterbrechung der Dosierung führte, wurden bei den Patienten ohne Asthma während der Dosissteigerung im Placebo-Arm nachgewiesen. Dieses war nicht behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-3551).

Tabelle 4-3550: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs bedingt	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Behandlungs bedingt	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-
Quelle: (149)								

Tabelle 4-3551: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Unterbrechung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs bedingt	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Behandlungs bedingt	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (149)								

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führen, in der Studie ARC003

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-3552: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	0 (0)	0 (0)	101 (92,7)	4 (66,7)	18 (81,8)	8 (88,9)	119 (90,8)	12 (80)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	2 (33,3)	4 (18,2)	1 (11,1)	12 (9,2)	3 (20)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	0 (0)	0 (0)	109 (100)	6 (100)	22 (100)	9 (100)	131 (100)	15 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	109 (100)	6 (100)	22 (100)	9 (100)	131 (100)	15 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3552 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 dargestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 109 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im AR101-Arm beobachtet. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 6 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten. 22 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe. 9 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet. Alle Ereignisse wiesen den Schweregrad ≤ 2 auf.

Tabelle 4-3553: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	2 (100)	0 (0)	82 (75,9)	2 (100)	7 (29,2)	0 (0)	89 (67,4)	4 (100)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	24 (22,2)	0 (0)	17 (70,8)	0 (0)	41 (31,1)	0 (0)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,5)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	2 (100)	0 (0)	106 (98,1)	2 (100)	24 (100)	0 (0)	130 (98,5)	4 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,5)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)	108 (100)	2 (100)	24 (100)	0 (0)	132 (100)	4 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3553 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003. In der initialen Aufdosierung waren 2 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, im AR101-Arm zu beobachten. Während der Dosissteigerungsphase wurden 108 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren im AR101-Arm beobachtet, wovon 2 einen Schweregrad von 3 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren in dieser Phase 2 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zu beobachten. 24 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-3554: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, gesamte Studie		238	89			
	Ja	47 (19,75)	8 (8,99)	0,1076 (0,0165-0,1987)	2,4915 (1,1269-5,5083)	2,197 (1,0813-4,4639)
	Nein	191 (80,25)	81 (91,01)			
	p*	0,0206		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3554 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003 aufwies. 19,75 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 8,99 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren.

Tabelle 4-3555: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, gesamte Studie		134	35			
	Ja	37 (27,61)	2 (5,71)	0,219 (0,0622-0,3757)	6,2938 (1,4375-27,5566)	4,8321 (1,2237-19,08)
	Nein	97 (72,39)	33 (94,29)			
	p*	0,0062		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3555 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte,

in der Studie ARC003 gezeigt. 27,61 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigte mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003 auf. In der Placebo-Gruppe waren es 2 Patienten (5,71 %) zwischen 12 - 17 Jahren.

Tabelle 4-3556: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,246	1,625-6,483	0,0009
Alter 12-17 vs. 4-11	1,408	0,883-2,246	0,1503
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3556 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,1503).

Tabelle 4-3557: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, initiale Aufdosierung		134	35			
	Ja	0 (0)	1 (2,86)	0,0286 (0- 0,0571)	-	0,089 (0,004- 2,139)
	Nein	134 (100)	34 (97,14)			
	p*	0,2071		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-3557 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 gezeigt. Kein Patient zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigte in der initialen Aufdosierung mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe wurde bei einem Patienten zwischen 12 – 17 Jahren mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, beobachtet. Die Patienten zwischen 4 - 11-Jahren wiesen in dieser Phase der Studie ARC003 kein

unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, auf. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3558: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	<0,001	<0,001- >999,999	0,9519
Alter 12-17 vs. 4-11	>999,999	<0,001- >999,999	0,9528
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3558 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,9528).

Tabelle 4-3559: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Dosissteigerung		238	89			
	Ja	41 (17,23)	5 (5,62)	0,1161 (0,0314- 0,2008)	3,4964 (1,3349- 9,1584)	3,0664 (1,2518- 7,5114)
	Nein	197 (82,77)	84 (94,38)			
	p*	0,0072		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-3559 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC003 gezeigt. 17,23 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 5,62 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren.

Tabelle 4-3560: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Dosissteigerung		134	35			
	Ja	32 (23,88)	1 (2,86)	0,2102 (0,0628-0,3577)	10,6667 (1,4039-81,042)	8,3582 (1,1829-59,0577)
	Nein	102 (76,12)	34 (97,14)			
	p*	0,0052		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3560 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC003 aufwies. 23,88 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte. In der Placebo-Gruppe waren es 2,86 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren.

Tabelle 4-3561: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,691	1,985-11,091	0,0004
Alter 12-17 vs. 4-11	1,394	0,846-2,298	0,1921

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3561 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,1921).

Tabelle 4-3562: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		238	89			
	Ja	10 (4,2)	3 (3,37)	0,0083 (-0,0393-0,0559)	1,2573 (0,338-4,6777)	1,2465 (0,3511-4,4254)
	Nein	228 (95,8)	86 (96,63)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der

Tabelle 4-3562 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 aufwies. 4,2 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 3,37 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren. Es lag hier kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3563: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		134	35			
	Ja	11 (8,21)	0 (0)	0,0821 (-0,0097-0,1739)	-	0,9179 (0,8726-0,9656)
	Nein	123 (91,79)	35 (100)			
	p*	0,1227		0,0007		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3563 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 aufwies. 8,21 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, während der Erhaltungsphase der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe zeigte kein Patient zwischen 12 - 17 Jahren dies an.

Tabelle 4-3564: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,323	0,679-7,945	0,1793
Alter 12-17 vs. 4-11	1,612	0,704-3,691	0,2582

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3564 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der

Erhaltungsphase auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,2582).

Tabelle 4-3565: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	29 (26,6)	5 (83,3)	10 (45,5)	9 (100)	39 (29,8)	14 (93,3)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	80 (73,4)	1 (16,7)	12 (54,5)	0 (0)	92 (70,2)	1 (6,7)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	109 (100)	6 (100)	22 (100)	9 (100)	131 (100)	15 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3565 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 aufgeführt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 109 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, im AR101-Arm, hiervon waren 73,4% behandlungsbedingt. 6 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, eines davon behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 22 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, beobachtet, 54,5 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 9 nicht behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, beobachtet.

Tabelle 4-3566: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	2 (100)	0 (0)	20 (18,5)	2 (100)	8 (33,3)	0 (0)	28 (21,2)	4 (100)
Behandlungs-bedingt	0 (09	0 (0)	88 (81,5)	0 (0)	16 (66,7)	0 (0)	104 (78,8)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)	108 (100)	2 (100)	24 (100)	0 (0)	132 (100)	4 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3566 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Probanden zwischen 12 -

17 Jahren in der Studie ARC003. Während der initialen Aufdosierung wurden 2 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, im AR101-Arm festgestellt, beide davon nicht behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 108 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe, hiervon waren 81,5 % behandlungsbedingt. 2 nicht behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf. In der Erhaltungsphase wurden 24 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 66,7 % behandlungsbedingt.

Es lagen in beiden Behandlungsarmen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, vor.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-3567: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei weiblichen Patienten in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	2 (100)	0 (0)	60 (78,9)	1 (100)	10 (66,7)	0 (0)	70 (76,9)	3 (100)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	14 (18,4)	0 (0)	5 (33,3)	0 (0)	19 (20,9)	0 (0)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2,2)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	2 (100)	0 (0)	74 (97,4)	1 (100)	15 (100)	0 (0)	89 (97,8)	3 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2,2)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)	76 (100)	1 (100)	15 (100)	0 (0)	91 (100)	3 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3567 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 dargestellt. In der initialen Aufdosierung lagen 2 unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, im AR101-Arm mit dem Schweregrad 1 vor. Während der Dosissteigerungsphase wurden 76 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den weiblichen Patienten im AR101-Arm beobachtet, wovon 2 den Schweregrad 3 aufwiesen. Im Placebo-Arm war es in dieser Phase ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte. 15 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe, alle mit einem Schweregrad von ≤ 2.

Tabelle 4-3568: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei männlichen Patienten in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	0 (0)	0 (0)	123 (87,2)	5 (71,4)	15 (48,4)	8 (88,9)	138 (80,2)	13 (81,3)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	18 (12,8)	2 (28,6)	16 (51,6)	1 (11,1)	34 (19,8)	3 (18,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	0 (0)	0 (0)	141 (100)	7 (100)	31 (100)	9 (100)	172 (100)	16 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	141 (100)	7 (100)	31 (100)	9 (100)	172 (100)	16 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3568 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu. Während der Dosissteigerungsphase wurden 141 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den männlichen Patienten im AR101-Arm beobachtet. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 7 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten. 31 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe. 9 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet. Alle Ereignisse zeigten hier den Schweregrad ≤ 2 auf.

Tabelle 4-3569: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, gesamte Studie		164	48			
	Ja	38 (23,17)	2 (4,17)	0,19 (0,0642-0,3159)	6,9365 (1,6086-29,9115)	5,561 (1,392-22,2163)
	Nein	126 (76,83)	46 (95,83)			
	p*	0,0031		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen						

Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3569 wird der Anteil der weiblichen Probanden gezeigt, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003 aufwies. 23,17 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 4,17 % der weiblichen Patienten.

Tabelle 4-3570: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, gesamte Studie		208	76			
	Ja	46 (22,12)	8 (10,53)	0,1159 (0,0128-0,219)	2,4136 (1,0819-5,3846)	2,101 (1,0398-4,2449)
	Nein	162 (77,88)	68 (89,47)			
	p*	0,0276		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3570 zeigt den Anteil der männlichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003 aufwies. 22,12 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 10,53 % der männlichen Patienten.

Tabelle 4-3571: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,333	1,67-6,652	0,0006
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,952	0,601-1,508	0,8324

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3571 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, aufgezeigt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8324).

Tabelle 4-3572: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, initiale Aufdosierung		164	48			
	Ja	0 (0)	1 (2,08)	0,0208 (-0,0012-0,0429)	-	0,099 (0,004-2,392)
	Nein	164 (100)	47 (97,92)			
	p*	0,2264		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3572 zeigt den Anteil der weiblichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 aufwies. Keine weibliche Patientin aus der AR101-Gruppe zeigte mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei einer weiblichen Patientin zu beobachten. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant. Die männlichen Patienten zeigten in dieser Phase der Studie keine unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten.

Tabelle 4-3573: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	<0,001	<0,001->999,999	0,9543
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	>999,999	<0,001->999,999	0,9571

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3573 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, gezeigt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9571).

Tabelle 4-3574: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Dosissteigerung		164	48			
	Ja	34 (20,73)	1 (2,08)	0,1865 (0,0671-0,3059)	12,2923 (1,6366-92,3271)	9,9512 (1,3984-70,8163)
	Nein	130 (79,27)	47 (97,92)			
	p*	0,0022		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3574 zeigt den Anteil der weiblichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC003 aufwies. 20,73 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 2,08 % der weiblichen Patienten.

Tabelle 4-3575: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Dosissteigerung		208	76			
	Ja	39 (18,75)	5 (6,58)	0,1217 (0,0267-0,2168)	3,2769 (1,2405-8,6565)	2,85 (1,1666-6,9622)
	Nein	169 (81,25)	71 (93,42)			
	p*	0,0121		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3575 zeigt den Anteil der männlichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC003 aufwies. 18,75 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei 6,58 % der männlichen Patienten zu beobachten.

Tabelle 4-3576: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,794	2,029-11,324	0,0004
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,032	0,631-1,688	0,901
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3576 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,901).

Tabelle 4-3577: Anzahl an weiblichen Probanden Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		164	48			
	Ja	7 (4,27)	0 (0)	0,0427 (-0,0148- 0,1002)	-	4,455 (0,259- 76,628)
	Nein	157 (95,73)	48 (100)			
	p*	0,1455		0,0004		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-3577 wird der Anteil der weiblichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 gezeigt. 4,27 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren dies bei keiner

weiblichen Patientin zu beobachten. Es lag kein hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3578: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		208	76			
	Ja	14 (6,73)	3 (3,95)	0,0278 (-0,0345-0,0902)	1,756 (0,4904-6,2884)	1,7051 (0,5039-5,7696)
	Nein	194 (93,27)	73 (96,05)			
	p*	0,5729		0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3578 zeigt den Anteil der männlichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 aufwies. 6,73 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei 3,95 % der männlichen Patienten zu beobachten. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-3579: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,5	0,731-8,547	0,1442
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,519	0,211-1,279	0,154

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3579 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,154).

Tabelle 4-3580: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	2 (100)	0 (0)	18 (23,7)	1 (100)	8 (53,3)	0 (0)	26 (28,6)	3 (100)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	58 (76,3)	0 (0)	7 (46,7)	0 (0)	65 (71,4)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)	76 (100)	1 (100)	15 (100)	0 (0)	91 (100)	3 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3580 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC003 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung lagen 2 nicht behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, im AR101-Arm vor. Während der Dosissteigerung zeigten sich 76 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, im AR101-Arm, hiervon waren 76,3% behandlungsbedingt. Ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, trat in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, dieses war nicht behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 15 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, beobachtet, 46,7 % waren behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3581: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	31 (22)	6 (85,7)	10 (32,3)	9 (100)	41 (23,8)	15 (93,8)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	110 (78)	1 (14,3)	21 (67,7)	0 (0)	131 (76,2)	1 (6,3)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	141 (100)	7 (100)	31 (100)	9 (100)	172 (100)	16 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3581 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC003. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 141 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe, hiervon waren 78 % behandlungsbedingt. 7 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 14,3 % waren behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 31 unerwünschte Ereignisse, welche zu

einer Reduzierung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 67,7 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 9 nicht behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse beobachtet, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten.

Hierbei wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in beiden Behandlungsarmen beobachtet.

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-3582: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Nordamerika	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	2 (100)	0 (0)	128 (81,5)	5 (71,4)	22 (62,9)	8 (100)	150 (78,1)	15 (88,2)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	27 (17,2)	2 (28,6)	13 (37,1)	0 (0)	40 (20,8)	2 (11,8)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (1,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	2 (100)	0 (0)	155 (98,7)	7 (100)	35 (100)	8 (100)	190 (99)	17 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (1,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)	157 (100)	7 (100)	35 (100)	8 (100)	192 (100)	17 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3582 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 dargestellt. In der initialen Aufdosierung wurden 2 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten aus Nordamerika im AR101-Arm mit dem Schweregrad 1 festgestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 157 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten aus Nordamerika im AR101-Arm beobachtet, wovon 2 den Schweregrad 3 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 7 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten. 35 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten aus Nordamerika in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. 8 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-3583: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Europa	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	0 (0)	0 (0)	55 (91,7)	1 (100)	3 (27,3)	0 (0)	58 (81,7)	1 (50)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	5 (8,3)	0 (0)	8 (72,7)	1 (100)	13 (18,3)	1 (50)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	0 (0)	0 (0)	60 (100)	1 (100)	11 (100)	1 (100)	71 (100)	2 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	60 (100)	1 (100)	11 (100)	1 (100)	71 (100)	2 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3583 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003. Während der Dosissteigerungsphase wurden 60 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten aus Europa im AR101-Arm beobachten. Im Placebo-Arm war es in dieser Phase ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte. 11 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten aus Europa in der AR101-Gruppe. Ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet. Alle Ereignisse wiesen einen Schweregrad von ≤ 2 auf.

Tabelle 4-3584: Anzahl an Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, gesamte Studie		302	100			
	Ja	66 (21,85)	8 (8)	0,1385 (0,0509-0,2262)	3,2161 (1,4857-6,9619)	2,7318 (1,3592-5,4903)
	Nein	236 (78,15)	92 (92)			
	p*	0,0019		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3584 wird der Anteil der Probanden aus Nordamerika, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003 gezeigt. 21,85 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 8 % der Patienten aus Nordamerika.

Tabelle 4-3585: Anzahl an Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, gesamte Studie		70	24			
	Ja	18 (25,71)	2 (8,33)	0,1738 (-0,0159-0,3636)	3,8077 (0,8134-17,825)	3,0857 (0,7722-12,3313)
	Nein	52 (74,29)	22 (91,67)			
	p*	0,0726		0,0014		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3585 zeigt den Anteil der Probanden aus Europa, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003 aufwies. 25,71 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe zeigten

mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 8,33 % der Patienten aus Europa. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3586: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,33	1,669-6,645	0,0006
Alter 12-17 vs. 4-11	1,212	0,69-2,127	0,5035

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3586 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,5035).

Tabelle 4-3587: Anzahl an Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, initiale Aufdosierung		302	100			
	Ja	0 (0)	1 (1)	0,01 (-0,0013-0,0213)	-	0,111 (0,005-2,703)
	Nein	302 (100)	99 (99)			
	p*	0,2488		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3587 wird der Anteil der Probanden aus Nordamerika, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 gezeigt. Kein Patient aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe sowie ein Patient aus der Placebo-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Bei den Patienten aus Europa lagen keine unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in dieser Phase vor.

Tabelle 4-3588: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	<0,001	<0,001- >999,999	0,9621
Alter 12-17 vs. 4-11	<0,001	<0,001- >999,999	0,9723
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3588 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9723).

Tabelle 4-3589: Anzahl an Probanden aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Dosissteigerung		302	100			
	Ja	57 (18,87)	5 (5)	0,1387 (0,0571- 0,2204)	4,4204 (1,7192- 11,3655)	3,7748 (1,5568- 9,1532)
	Nein	245 (81,13)	95 (95)			
	p*	0,0009		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-3589 wird der Anteil der Probanden aus Nordamerika, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC003 gezeigt. 18,87 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe zeigte mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei 5 % der Patienten aus Nordamerika zu beobachten.

Tabelle 4-3590: Anzahl an Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Dosissteigerung		70	24			
	Ja	16 (22,86)	1 (4,17)	0,1869 (0,0085-0,3653)	6,8148 (0,8527-54,4613)	5,4857 (0,7678-39,1938)
	Nein	54 (77,14)	23 (95,83)			
	p*	0,0619		0,0007		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3590 zeigt den Anteil der Probanden aus Europa, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC003 aufwies. 22,86 % der Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe zeigte mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei einem Patienten (4,17 %) aus Europa zu beobachten. Hier lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3591: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,812	2,037-11,366	0,0003
Alter 12-17 vs. 4-11	1,228	0,673-2,24	0,5036

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3591 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten in Bezug auf Patienten aus Nordamerika und Europa mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung auf. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,5036).

Tabelle 4-3592: Anzahl an Patienten aus Nordamerika, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		302	100			
	Ja	17 (5,63)	2 (2)	0,0363 (-0,0117-0,0843)	2,9228 (0,6633-12,8787)	2,8146 (0,6618-11,9701)
	Nein	285 (94,37)	98 (98)			
	p*	0,1785		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3592 wird der Anteil der Probanden aus Nordamerika, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 gezeigt. 5,63 % der Patienten aus Nordamerika aus der AR101-Gruppe zeigte mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei 2 % der Patienten aus Nordamerika zu beobachten. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Gruppen vor.

Tabelle 4-3593: Anzahl an Probanden aus Europa, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		70	24			
	Ja	4 (5,71)	1 (4,17)	0,0155 (-0,0886-0,1195)	1,3939 (0,1481-13,1214)	1,3714 (0,1611-11,6762)
	Nein	66 (94,29)	23 (95,83)			
	p*	1		0,0247		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Der Tabelle 4-3593 wird der Anteil der Probanden aus Europa, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 gezeigt. Bei 5,71 % der Patienten aus Europa aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe wurde dies bei einem der Patienten (4,17 %) aus Europa nachgewiesen. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Gruppen vor.

Tabelle 4-3594: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten aus Nordamerika und Europa (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,415	0,708-8,239	0,1591
Alter 12-17 vs. 4-11	1,138	0,413-3,138	0,8022
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3594 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase auf. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,8022).

Tabelle 4-3595: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Nordamerika	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	2 (100)	0 (0)	34 (21,7)	6 (85,7)	16 (45,7)	8 (100)	50 (26)	16 (94,1)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	123 (78,3)	1 (14,3)	19 (54,3)	0 (0)	142 (74)	1 (5,9)
TOTAL	2 (100)	0 (0)	157 (100)	7 (100)	35 (100)	8 (100)	192 (100)	17 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3595 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurden 2 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, im AR101-Arm bei den Patienten aus Nordamerika nachgewiesen. Während der Dosissteigerung zeigten sich 157 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, im AR101-Arm, hiervon waren 78,3 % behandlungsbedingt. 7 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren 14,3 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 35 unerwünschte Ereignisse, welche zu

einer Reduzierung der Dosierung führten, beobachtet, 54,3 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 8 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, beobachtet, hiervon waren alle nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3596: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Europa	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	15 (25)	1 (100)	2 (18,2)	1 (100)	17 (23,9)	2 (100)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	45 (75)	0 (0)	9 (81,8)	0 (0)	54 (76,1)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	60 (100)	1 (100)	11 (100)	1 (100)	71 (100)	2 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3596 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 60 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe, hiervon waren 75 % behandlungsbedingt. Ein nicht behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, trat in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf. In der Erhaltungsphase wurden 11 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 81,8 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden ein nicht behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis beobachtet, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte.

Es konnten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden.

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Tabelle 4-3597: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad (Studie ARC003)

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Nachbeobachtung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	0 (0)	0 (0)	78 (80,4)	6 (75)	21 (65,6)	8 (88,9)	99 (76,7)	14 (82,4)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	17 (17,5)	2 (25)	11 (34,4)	1 (11,1)	28 (21,7)	3 (17,6)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (2,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,6)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	0 (0)	0 (0)	95 (97,9)	8 (100)	32 (100)	9 (100)	127 (98,4)	17 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (2,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,6)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	97 (100)	8 (100)	32 (100)	9 (100)	129 (100)	17 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3597 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 in der Studie ARC003 dargestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 97 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 im AR101-Arm beobachtet, wovon 2 den Schweregrad 3 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 8 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten. 32 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. 9 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-3598: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Nachbeobachtung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	0 (0)	2 (100)	105 (87,5)	0 (0)	4 (28,6)	0 (0)	109 (81,3)	2 (100)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	15 (12,5)	0 (0)	10 (71,4)	0 (0)	25 (18,7)	0 (0)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	0 (0)	2 (100)	120 (100)	0 (0)	14 (100)	0 (0)	134 (100)	2 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	2 (100)	120 (100)	0 (0)	14 (100)	0 (0)	134 (100)	2 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3598 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 in der Studie ARC003 dargestellt. In der initialen Aufdosierung wurden 2 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in der Placebo-Gruppe festgestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 120 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 im AR101-Arm beobachtet, wovon alle den Schweregrad ≤ 2 aufwiesen. 14 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 zeigten.

Tabelle 4-3599: Anzahl an Probanden mit Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, gesamte Studie		259	105			
	Ja	52 (20,08)	9 (8,57)	0,1151 (0,0304-0,1997)	2,6795 (1,2685-5,6604)	2,3423 (1,1983-4,5788)
	Nein	207 (79,92)	96 (91,43)			
	p*	0,0078		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3599 wird der Anteil der Probanden mit Nachbeobachtung in Studie ARC004, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003 gezeigt. 20,08 % der Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 8,57 % der Patienten.

Tabelle 4-3600: Anzahl an Probanden ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, gesamte Studie		113	19			
	Ja	32 (28,32)	1 (5,26)	0,2306 (0,0201-0,441)	7,1111 (0,911-55,5061)	5,3805 (0,7809-37,0733)
	Nein	81 (71,68)	18 (94,74)			
	p*	0,0422		0,0007		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3600 wird der Anteil der Probanden ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der

Dosierung führte, in der Studie ARC003 gezeigt. 28,32 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es ein Patient (5,26 %).

Tabelle 4-3601: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,138	1,566-6,288	0,0013
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	1,465	0,899-2,388	0,1249
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3601 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,1249).

Tabelle 4-3602: Anzahl an Probanden ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, initiale Aufdosierung		113	19			
	Ja	0 (0)	1 (5,26)	0,0526 (0,0105- 0,0948)	-	0,058 (0,002- 1,374)
	Nein	113 (100)	18 (94,74)			
	p*	0,1439		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-3602 wird der Anteil der Probanden ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003 gezeigt. Kein Patient ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe zeigte mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe kam dies in dieser Phase bei einem Patienten (5,26 %) vor. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden. Bei den Patienten mit Nachbeobachtung

in Studie ARC004 kamen in dieser Phase keine unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, vor.

Tabelle 4-3603: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	<0,001	<0,001- >999,999	0,9464
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	>999,999	<0,001- >999,999	0,9464
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3603 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9464).

Tabelle 4-3604: Anzahl an Probanden mit Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Dosissteigerung		259	105			
	Ja	42 (16,22)	6 (5,71)	0,105 (0,0283- 0,1817)	3,1935 (1,3143- 7,7597)	2,8378 (1,2439- 6,4743)
	Nein	217 (83,78)	99 (94,29)			
	p*	0,0073		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-3604 wird der Anteil der Probanden mit Nachbeobachtung in Studie ARC004, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC003 gezeigt. 16,22 % der Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 5,71 % der Patienten, welche diese zeigten.

Tabelle 4-3605: Anzahl an Probanden ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Dosissteigerung		113	19			
	Ja	31 (27,43)	0 (0)	0,2743 (0,0683-0,4803)	-	11,053 (0,704-173,42)
	Nein	82 (72,57)	19 (100)			
	p*	0,0067		0,0002		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3605 zeigt den Anteil der Probanden ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC003. 27,43 % der Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei keinem Patienten ohne Nachbeobachtung zu beobachten. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3606: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,41	1,859-10,463	0,0008
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	1,761	1,055-2,941	0,0304

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3606 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, auf. Es konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0304).

Tabelle 4-3607: Anzahl an Probanden mit Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		259	105			
	Ja	17 (6,56)	3 (2,86)	0,0371 (-0,0146-0,0887)	2,3884 (0,685-8,3281)	2,2973 (0,6876-7,6751)
	Nein	242 (93,44)	102 (97,14)			
	p*	0,1597		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3607 wird der Anteil der Probanden mit Nachbeobachtung in Studie ARC004, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 gezeigt. 6,56 % der Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 2,86 % der Patienten. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-3608: Anzahl an Probanden ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		113	19			
	Ja	17 (15,04)	1 (5,26)	0,0978 (-0,069-0,2646)	3,1875 (0,3987-25,4803)	2,8584 (0,4037-20,2392)
	Nein	96 (84,96)	18 (94,74)			
	p*	0,4685		0,0107		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3608 stellt den Anteil der Probanden ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 dar, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC003zeigt. 15,04 % der Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie

ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 5,26 % der Patienten. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-3609: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,645	0,771-9,078	0,122
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,482	0,161-1,446	0,1929
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3609 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,1929.

Tabelle 4-3610: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	33 (34)	7 (87,5)	15 (46,9)	9 (100)	48 (37,2)	16 (94,1)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	64 (66)	1 (12,5)	17 (53,1)	0 (0)	81 (62,8)	1 (5,9)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	97 (100)	8 (100)	32 (100)	9 (100)	129 (100)	17 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3610 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der Studie ARC003 aufgeführt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 97 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, im AR101-Arm, hiervon waren 66 % behandlungsbedingt. 8 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren 12,5 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 32 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, beobachtet, 53,1 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 9 nicht behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, beobachtet.

Tabelle 4-3611: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Nachbeobach-tung	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	2 (100)	16 (13,3)	0 (0)	3 (21,4)	0 (0)	19 (14,2)	2 (100)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	104 (86,7)	0 (0)	11 (78,6)	0 (0)	115 (85,8)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	2 (100)	120 (100)	0 (0)	14 (100)	0 (0)	134 (100)	2 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3611 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten ohne Nachbeobachtung in Studie ARC004 aus der Studie ARC003. Während der initialen Aufdosierung wurden 2 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Placebo-Arm festgestellt, beide waren nicht behandlungsbedingt. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 120 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe, hiervon waren 86,7 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 14 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 78,6 % behandlungsbedingt.

Keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zeigten sich hier in beiden Behandlungsgruppen.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-3612: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	2 (100)	0 (0)	115 (85,8)	4 (66,7)	18 (51,4)	2 (66,7)	133 (78,7)	8 (72,7)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	17 (12,7)	2 (33,3)	17 (48,6)	1 (33,3)	34 (20,1)	3 (27,3)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,2)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	2 (100)	0 (0)	132 (98,5)	6 (100)	35 (100)	3 (100)	167 (98,8)	11 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,2)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)	134 (100)	6 (100)	35 (100)	3 (100)	169 (100)	11 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3612 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 dargestellt. In der initialen Aufdosierung traten 2 unerwünschte Ereignisse, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führten, im AR101-Arm auf. Während der Dosissteigerungsphase wurden 134 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma im AR101-Arm beobachtet, wovon 2 den Schweregrad 3 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 6 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten. 35 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. 3 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet, welche alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-3613: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten ohne Asthma in der Studie ARC003 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	0 (0)	0(0)	68 (81,9)	2 (100)	7 (63,6)	6 (100)	75 (79,8)	8 (100)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	15 (18,1)	0 (0)	4 (36,4)	0 (0)	19 (20,2)	0 (0)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	0 (0)	0 (0)	83 (100)	2 (100)	11 (100)	6 (100)	94 (100)	8 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	83 (100)	2 (100)	11 (100)	6 (100)	94 (100)	8 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3613 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC003 dargestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 83 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma im AR101-Arm beobachtet. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 2 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten. 11 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe. 6 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, wurden in der Placebo-Gruppe beobachtet. Alle Ereignisse zeigten hierbei den Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-3614: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, gesamte Studie		198	65			
	Ja	51 (25,76)	7 (10,77)	0,1499 (0,0337-0,266)	2,8746 (1,233-6,7018)	2,3918 (1,1427-5,0062)
	Nein	147 (74,24)	58 (89,23)			
	p*	0,0114		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3614 wird der Anteil der Probanden mit Asthma, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003 gezeigt. 25,76 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 10,77% der Patienten.

Tabelle 4-3615: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, gesamte Studie		174	59			
	Ja	33 (18,97)	3 (5,08)	0,1388 (0,0321-0,2455)	4,3688 (1,2875-14,8242)	3,7299 (1,1876-11,7142)
	Nein	141 (81,03)	56 (94,92)			
	p*	0,0108		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3615 stellt den Anteil der Probanden ohne Asthma dar, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003 zeigtet. Bei 18,97 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigte sich

mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei 5,08 % der Patienten der Fall.

Tabelle 4-3616: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	3,335	1,669-6,662	0,0006
Asthma Nein vs. Ja	0,642	0,403-1,023	0,0623
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3616 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,0623).

Tabelle 4-3617: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, initiale Aufdosierung		198	65			
	Ja	0 (0)	1 (1,54)	0,0154 (-0,0019- 0,0326)	-	0,111 (0,005- 2,692)
	Nein	198 (100)	64 (98,46)			
	p*	0,2471		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-3617 wird der Anteil der Probanden mit Asthma, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung der Studie ARC003 gezeigt. Kein Patient mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigte mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in dieser Phase der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe konnte dies bei einem Patienten mit Asthma beobachtet werden. Hierbei wurde kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt. In beiden Behandlungsgruppen wurden bei den Patienten ohne Asthma keine unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in dieser Phase festgestellt.

Tabelle 4-3618: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	<0,001	<0,001- >999,999	0,9566
Asthma Nein vs. Ja	<0,001	<0,001- >999,999	0,9624
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3618 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9624).

Tabelle 4-3619: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Dosissteigerung		198	65			
	Ja	44 (22,22)	4 (6,15)	0,1607 (0,0525- 0,2689)	4,3571 (1,5011- 12,6475)	3,6111 (1,3493- 9,6647)
	Nein	154 (77,78)	61 (93,85)			
	p*	0,0036		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (143)						

In der Tabelle 4-3619 wird der Anteil der Probanden mit Asthma, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC003 gezeigt. 22,2 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003 in dieser Phase auf. In der Placebo-Gruppe waren es 6,15 % der Patienten.

Tabelle 4-3620: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Dosissteigerung		174	59			
	Ja	29 (16,67)	2 (3,39)	0,1328 (0,0325-0,2331)	5,7 (1,3168-24,6742)	4,9167 (1,2098-19,9809)
	Nein	145 (83,33)	57 (96,61)			
	p*	0,0095		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3620 stellt den Anteil der Probanden ohne Asthma dar, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC003 zeigte. Bei 16,67 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte. In der Placebo-Gruppe war dies bei 3,39 % der Patienten ohne Asthma der Fall.

Tabelle 4-3621: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, währen der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,812	2,036-11,372	0,0003
Asthma Nein vs. Ja	0,684	0,416-1,126	0,1353

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3621 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,1353).

Tabelle 4-3622: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		198	65			
	Ja	15 (7,58)	2 (3,08)	0,045 (-0,0239-0,1139)	2,582 (0,5744-11,6055)	2,4621 (0,5784-10,4812)
	Nein	183 (92,42)	63 (96,92)			
	p*	0,2559		0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

In der Tabelle 4-3622 wird der Anteil der Probanden mit Asthma, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 gezeigt. 7,58 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in dieser Phase auf. In der Placebo-Gruppe waren es 3,08 % der Patienten. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3623: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC003 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		174	59			
	Ja	6 (3,45)	1 (1,69)	0,0175 (-0,0329-0,0679)	2,0714 (0,2442-17,5698)	2,0345 (0,2501-16,5527)
	Nein	168 (96,55)	58 (98,31)			
	p*	0,6822		0,0005		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3623 stellt den Anteil der Probanden ohne Asthma dar, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der

Erhaltungsphase der Studie ARC003 aufwies. 3,45 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in dieser Phase auf. In der Placebo-Gruppe waren es ein Patient (1,69 %). Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3624: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC003)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,408	0,704-8,235	0,1611
Asthma Nein vs. Ja	0,449	0,182-1,104	0,081
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)			

Die Tabelle 4-3624 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden ($p = 0,081$)

Tabelle 4-3625: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	2 (100)	0 (0)	28 (20,9)	6 (100)	16 (45,7)	3 (100)	44 (26)	11 (100)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	106 (79,1)	0 (0)	19 (54,3)	0 (0)	125 (74)	0 (0)
TOTAL	2 (100)	0 (0)	134 (100)	6 (100)	35 (100)	3 (100)	169 (100)	11 (100)
Quelle: (143)								

In der Tabelle 4-3625 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC003 aufgeführt. 2 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, wurde in der AR101-Gruppe beobachtet, beide davon waren nicht behandlungsbedingt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 134 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, im AR101-Arm, hiervon waren 79,1% behandlungsbedingt. 6 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren alle nicht behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 35 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, beobachtet, 54,3 % waren behandlungsbedingt. In der Placebo-Gruppe wurden 3 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, beobachtet, alle nicht behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3626: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	21 (25,3)	1 (50)	2 (18,2)	6 (100)	23 (24,5)	7 (87,5)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	62 (74,7)	1 (50)	9 (81,8)	0 (0)	71 (75,5)	1 (12,5)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	83 (100)	2 (100)	11 (100)	6 (100)	94 (100)	8 (100)
Quelle: (143)								

Die Tabelle 4-3626 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 83 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe, hiervon waren 74,7 % behandlungsbedingt. 2 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, eines stellte sich als behandlungsbedingt heraus. In der Erhaltungsphase wurden 11 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 81,8 % behandlungsbedingt. Im Placebo-Arm wurden 6 unerwünschte Ereignisse beobachtet, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, alle waren hierbei nicht behandlungsbedingt.

Es konnten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führen, in der Studie ARC004

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-3627: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
4 - 11	Kohorte 1	Kohorte 3A
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	1 (100)	3 (100)
Grad 2	0 (0)	0 (0)
Grad 3	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (100)	3 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	3 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-3627 zeigt die Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004. In der Kohorte 1 lag ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, vor, beide mit dem Schweregrad 1. In der Kohorte 3A waren es 3 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, alle ebenfalls mit dem Schweregrad 1.

Tabelle 4-3628: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
12 - 17	Kohorte 1	Kohorte 3A
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	1 (100)	4 (100)
Grad 2	0 (0)	0 (0)
Grad 3	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (100)	4 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	4 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-3628 wird die Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 lagen hier ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, vor, mit dem Schweregrad 1. In der Kohorte 3A waren es 4 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, ebenfalls alle mit dem Schweregrad 1.

Tabelle 4-3629: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, gesamte Studie		63	22
	Ja	1 (1,6)	1 (4,5)
	Nein	62 (98,4)	21 95,5)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-3629 zeigt den Anteil der Probanden der Studie ARC004 zwischen 4 - 11 Jahren, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, auftrat. Bei einem Patienten (1,6 %) aus der Kohorte 1

sowie einem Patienten (4,5 %) aus der Kohorte 3A zwischen 4 - 11 Jahren wurde in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, festgestellt.

Tabelle 4-3630: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, gesamte Studie		46	9
	Ja	1 (2,2)	1 (11,1)
	Nein	45 (97,8)	8 (88,9)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-3630 wird der Anteil der Probanden der Studie ARC004 zwischen 12 - 17 Jahren dargestellt, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, auftrat. Ein Patient (2,2 %) aus der Kohorte 1 sowie ein Patient (11,1 %) aus der Kohorte 3A erlitten in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte.

Tabelle 4-3631: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC004

	Kohorte	
4 - 11 Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs -bedingt	0 (0)	1 (33,3)
Behandlungs -bedingt	1 (100)	2 (66,7)
TOTAL	1 (100)	3 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-3631 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 wurde ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, festgestellt, dieses war behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A wurden drei unerwünschte Ereignisse nachgewiesen,

welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, 2 davon stellten sich als behandlungsbedingt heraus.

Tabelle 4-3632: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC004

	Kohorte	
12 - 17	Kohorte 1	Kohorte 3A
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	1 (100)	4 (100)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	4 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-3632 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der Studie ARC004. Ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, wurde in der Kohorte 1 nachgewiesen, dieses war nicht behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A konnten 4 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, nachgewiesen werden, alle waren nicht behandlungsbedingt.

Es lagen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in der Studie ARC004 vor.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-3633: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Weiblich	Kohorte 1	Kohorte 3A
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	1 (100)	7 (100)
Grad 2	0 (0)	0 (0)
Grad 3	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (100)	7 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	7 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-3633 zeigt die Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004 auf. In der Kohorte 1 lag ein unerwünschtes Ereignis mit dem Schweregrad 1 vor. In der Kohorte 3A waren es 7 Ereignisse mit dem Schweregrad 1.

Tabelle 4-3634: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei den männlichen Patienten in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Männlich	Kohorte 1	Kohorte 3A
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	1 (100)	1 (100)
Grad 2	0 (0)	0 (0)
Grad 3	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (100)	1 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	1 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-3634 wird die Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004 aufgezeigt. In der Kohorte 1 lag hier ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, vor. In der Kohorte 3A war es ebenfalls ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte. Beide wiesen den Schweregrad von 1 auf.

Tabelle 4-3635: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschtes Ereignis, gesamte Studie		52	14
	Ja	1 (1,9)	2 (14,3)
	Nein	51 (98,1)	12 (85,7)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-3635 zeigt den Anteil der weiblichen Probanden der Studie ARC004, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, auftrat. Bei einer weiblichen Patientin (1,9 %) aus der Kohorte 1 wurde in

der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, festgestellt. In der Kohorte 3A lag dieser Anteil bei 2 weiblichen Patientinnen (14,3 %).

Tabelle 4-3636: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschtes Ereignis, gesamte Studie		57	17
	Ja	1 (1,8)	0 (0)
	Nein	56 (98,2)	17 (100)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-3636 wird der Anteil der männlichen Probanden der Studie ARC004, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, auftrat, dargestellt. Ein männlicher Patient (1,8 %) aus der Kohorte 1 erlitt in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte. In der Kohorte 3A wurde dies bei keinem männlichen Patienten nachgewiesen.

Tabelle 4-3637: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC004

	Kohorte	
Weiblich Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	5 (71,4)
Behandlungs-bedingt	1 (100)	2 (28,6)
TOTAL	1 (100)	7 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-3637 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Patienten aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 wurde ein unerwünschtes Ereignis nachgewiesen, dieses war behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren 7 unerwünschte Ereignisse zu beobachten, davon 28,6 % sich als behandlungsbedingt herausstellten.

Tabelle 4-3638: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC004

	Kohorte	
Männlich Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs bedingt	1 (100)	1 (100)
Behandlungs bedingt	0 (0)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	1 (1000)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-3638 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, bei den männlichen Patienten aus der Studie ARC004. Ein nicht behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis trat jeweils in der Kohorte 1 und in der Kohorte 3A auf.

Es lagen in der Studie ARC004 keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, vor.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-3639: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Mit Asthma Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	1 (100)	3 (100)
Grad 2	0 (0)	0 (0)
Grad 3	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (100)	3 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	3 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-3639 zeigt die Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004. In der Kohorte 1 lag ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, vor, mit dem Schweregrad von 1. In der Kohorte 3A waren es 3 unerwünschte Ereignisse, alle ebenfalls mit dem Schweregrad 1.

Tabelle 4-3640: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC004 aufgeteilt nach Schweregrad

	Kohorten	
Ohne Asthma Schweregrad	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Grad 1	1 (100)	4 (100)
Grad 2	0 (0)	0 (0)
Grad 3	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (100)	4 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	4 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-3640 wird die Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 lag ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, vor, alle mit dem Schweregrad 1. In der Kohorte 3A waren es 4 solcher Ereignisse, welche alle den Schweregrad 1 zeigten.

Tabelle 4-3641: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschtes Ereignis, gesamte Studie		47	14
	Ja	1 (2,1)	1 (7,1)
	Nein	46 (97,9)	13 (92,9)
Quelle: (144)			

Die Tabelle 4-3641 zeigt den Anteil der Probanden der Studie ARC004 mit Asthma, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, auftrat. Bei einem Patienten (2,1 %) mit Asthma aus der Kohorte 1 wurde

in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, festgestellt. In der Kohorte 3A zeigten ebenfalls einer der Patienten (7,1 %) mit Asthma mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, an.

Tabelle 4-3642: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC004 auftrat

		Auswertungspopulation	
		Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Unerwünschtes Ereignis, gesamte Studie		62	17
	Ja	1 (1,6)	1 (5,9)
	Nein	61 (98,4)	16 (94,1)
Quelle: (144)			

In der Tabelle 4-3642 wird der Anteil der Probanden ohne Asthma der Studie ARC004, bei welchen mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, auftrat, dargestellt. Je ein Patient aus der Kohorte 1 (1,6 %) sowie aus der Kohorte 3A (5,9 %) erlitten in der Studie ARC004 mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte.

Tabelle 4-3643: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Mit Asthma Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs bedingt	1 (100)	1 (33,3)
Behandlungs bedingt	0 (0)	2 (66,7)
TOTAL	1 (100)	3 (100)
Quelle: (144)		

In der Tabelle 4-3643 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC004 dargestellt. In der Kohorte 1 wurde ein unerwünschtes Ereignis festgestellt, welches nicht behandlungsbedingt war. In der Kohorte 3A wurden 3 unerwünschte Ereignisse nachgewiesen, davon 2 (66,7 %) behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3644: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004

	Kohorte	
Ohne Asthma Kausalität	Kohorte 1 n/N (%)	Kohorte 3A n/N (%)
Nicht Behandlungs bedingt	0 (0)	4 (100)
Behandlungs bedingt	1 (100)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	4 (100)
Quelle: (144)		

Die Tabelle 4-3644 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC004. Ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, wurde in der Kohorte 1 nachgewiesen, dieses war behandlungsbedingt. In der Kohorte 3A waren es 4 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führte, alle waren nicht behandlungsbedingt.

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führen, in der Studie ARC010

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-3645: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	45 (75)	0 (0)	9 (81,8)	0 (0)	54 (76,1)	0 (0)
Grad 2	-	-	15 (25)	1 (100)	2 (18,2)	0 (0)	17 (23,9)	1 (100)
Grad 3	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	60 (100)	1 (100)	11 (100)	0 (0)	71 (100)	1 (100)
≥ 3	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	60 (100)	1 (100)	11 (100)	0 (0)	71 (100)	1 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-3645 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 dargestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 60 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im AR101-Arm beobachtet. Im Placebo-Arm war es in dieser Phase ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte. 11 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe. Alle wiesen einen Schweregrad von ≤ 2 auf.

Tabelle 4-3646: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	8 (100)	0 (0)	5 (100	0 (0)	13 (100)	0 (0)
Grad 2	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 3	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	8 (100	0 (0)	5 (100)	0 (0)	13 (100)	0 (0)
≥ 3	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	8 (100)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	13 (100)	0 (0)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-3646 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010. Während der Dosissteigerungsphase wurden 8 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren im AR101-Arm beobachtet. Im Placebo-Arm waren in dieser Phase 2 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zu beobachten. 5 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe. Diese 13 Ereignisse wiesen alle den Schweregrad von ≤ 2 auf.

Tabelle 4-3647: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation	Statistische Auswertung

		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, gesamte Studie		97	30			
	Ja	17 (17,53)	1 (3,33)	0,1419 (-0,0009-0,2847)	6,1625 (0,7846-48,4014)	5,2577 (0,7297-37,8823)
	Nein	80 (82,47)	29 (96,67)			
	p*	0,0704		0,0005		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3647 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC010 aufwies. 17,53 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC010. In der Placebo-Gruppe waren es bei einem Patienten (3,33 %) zwischen 4 - 11 Jahren zu beobachten. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-3648: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, gesamte Studie		35	13			
	Ja	6 (17,14)	0 (0)	0,1714 (-0,0391-0,382)	-	5,056 (0,305-83,935)
	Nein	29 (82,86)	13 (100)			
	p*	0,1707		0,0084		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3648 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC010 gezeigt. 17,14 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC010 auf. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter

Behandlungseffekt vor. Keiner der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren wurde in der Placebo-Gruppe beobachtet, der ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, aufwies.

Tabelle 4-3649: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	8,825	1,155-67,401	0,0358
Alter 12-17 vs. 4-11	0,901	0,329-2,47	0,8393

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3649 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,8393).

Tabelle 4-3650: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Dosissteigerung		97	30			
	Ja	15 (15,46)	1 (3,33)	0,1213 (-0,0146-0,2572)	5,3049 (0,6707-41,9587)	4,6392 (0,639-33,681)
	Nein	82 (84,54)	29 (96,67)			
	p*	0,1152		0,0009		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3650 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC010 gezeigt. 15,46 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es bei keinem der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren nachzuweisen. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3651: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Dosissteigerung		35	13			
	Ja	4 (11,43)	0 (0)	0,1143 (-0,0617-0,2902)	-	3,5 (0,201-60,866)
	Nein	31 (88,57)	13 (100)			
	p*	0,5627		0,0174		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3651 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC010 aufwies. 11,43 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigte mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte. In der Placebo-Gruppe waren dies bei keinem der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren zu beobachten. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3652: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	6,984	0,906-53,847	0,0622
Alter 12-17 vs. 4-11	0,65	0,203-2,081	0,4683

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3652 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,4683).

Tabelle 4-3653: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		97	30			
	Ja	5 (5,15)	0 (0)	0,0515 (-0,0281-0,1312)	-	3,48 (0,198-61,186)
	Nein	92 (94,85)	30 (100)			
	p*	0,5911		0,0032		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3653 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 aufwies. 5,15 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei keinem Patienten zwischen 4 - 11 Jahren festzustellen. Es wurde kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen.

Tabelle 4-3654: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		35	13			
	Ja	2 (5,71)	0 (0)	0,0571 (-0,0701-0,1844)	-	1,944 (0,099-38,003)
	Nein	33 (94,29)	13 (100)			
	p*	1		0,0342		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3654 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 aufwies. 2 Patienten (5,71 %) zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, während der Erhaltungsphase der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe wurde dies bei keinem der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren nachgewiesen. Es lag hier kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3655: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,952
Alter 12-17 vs. 4-11	1,115	0,206-6,028	0,8993
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-3655 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,8993).

Tabelle 4-3656: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	4 (6,7)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	4 (5,6)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	56 (93,3)	0 (0)	11 (100)	0 (0)	67 (94,4)	0 (0)
TOTAL	-	-	60 (100)	1 (100)	11 (100)	0 (0)	71 (100)	1 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-3656 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 aufgeführt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 60 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, im AR101-Arm, hiervon waren 93,3% behandlungsbedingt. Ein nicht behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, trat in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf. In der Erhaltungsphase wurden 11 behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, beobachtet.

Tabelle 4-3657: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	2 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (15,4)	0 (0)
Behandlungs-bedingt	-	-	6 (75)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	11 (84,6)	0 (0)
TOTAL	-	-	8 (100)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	13 (100)	0 (0)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-3657 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Probanden zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 8 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe, hiervon waren 75% behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 5 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren alle behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3658: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1		-		0 (0)		-	0 (0)	
Grad 2	-	-	-	1 (100)	-	-	1 (100)	-
Grad 3	-	-	-	0 (0)	-	-	0 (0)	-
Grad 4 oder 5	-	-	-	0 (0)	-	-	0 (0)	-
≤ 2	-	-	-	1 (100)	-	-	1 (100)	-
≥ 3	-	-	-	0 (0)	-	-	0 (0)	-
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	1 (100)	-
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-3658 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010. In der Dosissteigerungsphase wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, bei den Patienten zwischen 4 -

11 Jahren in der AR101-Gruppe beobachtet, welches nicht behandlungsbedingt war (s. Tabelle 4-3659).

Tabelle 4-3659: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
4-11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs bedingt	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Behandlungs bedingt	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (145)								

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-3660: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei weiblichen Patienten in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	25 (86,2)	0 (0)	11 (100)	0 (0)	36 (90)	0 (0)
Grad 2	-	-	4 (13,8)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	4 (10)	1 (100)
Grad 3	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	29 (99,1)	1 (100)	11 (100)	0 (0)	40 (100)	1 (100)
≥ 3	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	29 (100)	1 (100)	11 (100)	0 (0)	40 (100)	1 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-3660 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010 dargestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 29 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den weiblichen Patienten im AR101-Arm beobachtet. Im Placebo-Arm war es in dieser Phase ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte. 11 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer

Reduzierung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe. Alle Ereignisse zeigten hierbei den Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-3661: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei männlichen Patienten in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	28 (71,8)	0 (0)	3 (60)	0 (0)	31 (70,5)	0 (0)
Grad 2	-	-	11 (28,2)	0 (0)	2 (40)	0 (0)	13 (29,5)	0 (0)
Grad 3	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	39 (100)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	44 (100)	0 (0)
≥ 3	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	39 (100)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	44 (100)	0 (0)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-3661 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010. Während der Dosissteigerungsphase wurden 39 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den männlichen Patienten im AR101-Arm beobachtet. 5 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe. Hier zeigten alle Ereignisse den Schweregrad von ≤ 2 an.

Tabelle 4-3662: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, gesamte Studie		64	16			
	Ja	12 (18,75)	1 (6,25)	0,1250 (-0,0771-0,3271)	3,4615 (0,4158-28,8192)	3 (0,4204-21,4061)
	Nein	52 (81,25)	15 (93,75)			
	p*	0,4477		0,0128		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der

Tabelle 4-3662 wird der Anteil der weiblichen Probanden gezeigt, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC010 aufwies. 18,75 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es eine der weiblichen Patientinnen (6,25 %). Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-3663: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, gesamte Studie		68	27			
	Ja	11 (16,18)	0 (0)	0,1618 (0,0191-0,3044)	-	9,333 (0,569-153,036)
	Nein	57 (83,82)	27 (100)			
	p*	0,0305		0,0004		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3663 zeigt den Anteil der männlichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC010 aufwies. 16,18 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei keinem der männlichen Patienten zu beobachten. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3664: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	8,588	1,122-65,722	0,0384
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,346	0,558-3,246	0,5088

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3664 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, aufgezeigt. Es konnte kein

signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,5088).

Tabelle 4-3665: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Dosissteigerung		64	16			
	Ja	9 (14,06)	1 (6,25)	0,0781 (-0,1031-0,2593)	2,4545 (0,2878-20,9336)	2,25 (0,3069-16,4934)
	Nein	55 (85,94)	15 (93,75)			
	p*	0,6774		0,0258		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3665 zeigt den Anteil der weiblichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC010 aufwies. 14,06 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren dies bei einer weiblichen Patientin (6,25 %) zu beobachten.

Tabelle 4-3666: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Dosissteigerung		68	27			
	Ja	10 (14,71)	0 (0)	0,1471 (0,0102-0,2839)	-	8,522 (0,517-140,534)
	Nein	58 (85,29)	27 (100)			
	p*	0,0576		0,0005		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen

Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3666 zeigt den Anteil der männlichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC010 aufwies. 14,71 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei keinem der männlichen Patienten zu beobachten. Zwischen den Behandlungsgruppen lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3667: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	6,985	0,904-53,947	0,0624
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,102	0,428-2,835	0,841
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-3667 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,841).

Tabelle 4-3668: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		64	16			
	Ja	4 (6,25)	0 (0)	0,0625 (-0,0569-0,1819)	-	2,354 (0,133-41,625)
	Nein	60 (93,75)	16 (100)			
	p*	0,5785		0,0197		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3668 wird der Anteil der weiblichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 gezeigt. 6,25 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei keiner weiblichen Patientin festzustellen. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3669: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		68	27			
	Ja	3 (4,41)	0 (0)	0,0441 (-0,0338-0,1221)	-	2,841 (0,152-53,237)
	Nein	65 (95,59)	27 (100)			
	p*	0,5556		0,0057		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3669 zeigt den Anteil der männlichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 aufwies. 4,41 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei keinem männlichen Patienten zu beobachten. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-3670: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9519
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,444	0,31-6,721	0,6392
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (145)			

Die Tabelle 4-3670 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,6392).

Tabelle 4-3671: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	2 (6,9)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (5)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	27 (93,1)	0 (0)	11 (100)	0 (0)	38 (95)	0 (0)
TOTAL	-	-	29 (100)	1 (100)	11 (100)	0 (0)	40 (100)	1 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-3671 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010 aufgeführt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 29 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, im AR101-Arm, hiervon waren 93,1 % behandlungsbedingt. Ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, trat in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, dieses war nicht behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 11 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, beobachtet, alle waren behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3672: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs bedingt	-	-	4 (10,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (9,1)	0 (0)
Behandlungs bedingt	-	-	35 (89,7)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	40 (90,9)	0 (0)
TOTAL	-	-	39 (100)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	44 (100)	0 (0)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-3672 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC010. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 39 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe, hiervon waren 89,7 % behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 5 behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe beobachtet.

Tabelle 4-3673: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1		-		0 (0)	-	-		0 (0)
Grad 2	-	-	-	1 (100	-	-	-	1 (100
Grad 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
≤ 2	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
≥ 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-3673 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010. In der Dosissteigerungsphase wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe beobachtet, welches nicht behandlungsbedingt war (s. Tabelle 4-3674).

Tabelle 4-3674: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs bedingt	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Behandlungs bedingt	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (145)								

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-3675: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	23 (69,7)	0 (0)	4 (66,7)	0 (0)	27 (69,2)	0 (0)
Grad 2	-	-	10 (30,3)	0 (0)	2 (33,3)	0 (0)	12 (30,8)	0 (0)
Grad 3	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	33 (100)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	39 (100)	0 (0)
≥ 3	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	33 (100)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	39 (100)	0 (0)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-3675 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 dargestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 33 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma im AR101-Arm beobachtet. 6 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe. Alle Ereignisse zeigten den Schweregrad ≤ 2.

Tabelle 4-3676: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	-	-	30 (85,7)	0 (0)	10 (100)	0 (0)	40 (88,9)	0 (0)
Grad 2	-	-	5 (14,3)	1 (100)	10 (100)	0 (0)	5 (11,1)	1 (100)
Grad 3	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	-	-	35 (100)	1 (100)	10 (100)	0 (0)	45 (100)	1 (100)
≥ 3	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	-	-	35 (100)	1 (100)	10 (100)	0 (0)	45 (100)	1 (100)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-3676 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC010 dargestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 35 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma im AR101-Arm beobachtet. Im Placebo-Arm war es in dieser Phase ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte. 10 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe. Alle Ereignisse zeigten den Schweregrad von ≤ 2.

Tabelle 4-3677: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, gesamte Studie		56	14			
	Ja	9 (16,07)	0 (0)	0,1607 (-0,0353-0,3567)	-	5 (0,308-81,107)
	Nein	47 (83,93)	14 (100)			
	p*	0,188		0,0072		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen						

Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3677 wird der Anteil der Probanden mit Asthma, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC010 gezeigt. 16,07 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es keiner der Patienten mit Asthma. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3678: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, gesamte Studie		76	29			
	Ja	14 (18,42)	1 (3,45)	0,1497 (0-0,2994)	6,3226 (0,792-50,4703)	5,3421 (0,7353-38,8131)
	Nein	62 (81,58)	28 (96,55)			
	p*	0,0625		0,0006		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3678 stellt den Anteil der Probanden ohne Asthma dar, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC010 zeigtet. Bei 18,42 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei einem der Patienten (3,45 %) ohne Asthma der Fall. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3679: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	9,066	1,184-69,408	0,0338
Asthma Nein vs. Ja	1,254	0,508-3,097	0,6234

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3679 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches

zu einer Reduzierung der Dosierung führte, auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,6234).

Tabelle 4-3680: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Dosissteigerung		56	14			
	Ja	7 (12,5)	0 (0)	0,1250 (-0,0507-0,3007)	-	3,947 (0,239-65,281)
	Nein	49 (87,5)	14 (100)			
	p*	0,3308		0,0119		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3680 wird der Anteil der Probanden mit Asthma, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC010 gezeigt. 12,5 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC010 in dieser Phase auf. In der Placebo-Gruppe waren dies bei keinem der Patienten mit Asthma festzustellen. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3681: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Dosissteigerung		76	29			
	Ja	12 (15,79)	1 (3,45)	0,1234 (-0,0175-0,2643)	5,25 (0,6508-42,3514)	4,5789 (0,623-33,6531)
	Nein	64 (84,21)	28 (96,55)			
	p*	0,1065		0,0011		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)

***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3681 stellt den Anteil der Probanden ohne Asthma dar, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC010 zeigte. Bei 15,79 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte. In der Placebo-Gruppe war dies bei einem Patienten (3,45 %) ohne Asthma der Fall.

Tabelle 4-3682: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, währen der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	7,313	0,946-56,522	0,0565
Asthma Nein vs. Ja	1,405	0,524-3,767	0,4995

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3682 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,4995).

Tabelle 4-3683: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		56	14			
	Ja	3 (5,36)	0 (0)	0,0536 (-0,065-0,1722)	-	1,842 (0,101-33,747)
	Nein	53 (94,64)	14 (100)			
	p*	1		0,0302		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

In der Tabelle 4-3683 wird der Anteil der Probanden mit Asthma, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 gezeigt. 5,36 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der

Dosierung führte, in dieser Phase auf. In der Placebo-Gruppe waren es bei keinem der Patienten mit Asthma zu beobachten. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3684: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Erhaltungsphase in der Studie ARC010 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Erhaltungsphase		76	29			
	Ja	4 (5,26)	0 (0)	0,0526 (-0,0293-0,1345)	-	3,506 (0,195-63,16)
	Nein	72 (94,74)	29 (100)			
	p*	0,5735		0,0036		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3684 stellt den Anteil der Probanden ohne Asthma dar, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase der Studie ARC010 aufwies. 5,26 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in dieser Phase auf. In der Placebo-Gruppe lagen keine unerwünschten Ereignisse, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führten, vor. Hierbei wurde kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt.

Tabelle 4-3685: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC010)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,952
Asthma Nein vs. Ja	0,981	0,211-4,571	0,981

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3685 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,981)

Tabelle 4-3686: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	3 (9,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (7,7)	0 (0)
Behandlungs-bedingt	-	-	30 (90,9)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	36 (92,3)	0 (0)
TOTAL	-	-	33 (100)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	39 (100)	0 (0)
Quelle: (145)								

In der Tabelle 4-3686 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC010 aufgeführt. 33 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, wurden in der Dosissteigerung in der AR101-Gruppe beobachtet, 90,9 % davon waren behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 6 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe beobachtet, alle waren behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3687: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	3 (8,6)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	3 (6,7)	1 (100)
Behandlungs-bedingt	-	-	32 (91,4)	0 (0)	10 (100)	0 (0)	42 (93,3)	0 (0)
TOTAL	-	-	35 (100)	1 (100)	10 (100)	0 (0)	45 (100)	1 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-3687 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC003. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 35 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe, hiervon waren 91,4 % behandlungsbedingt. Ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, trat in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, dieses war nicht behandlungsbedingt. In der Erhaltungsphase wurden 10 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren alle behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3688: Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Asthma aufgeteilt nach Schweregrad in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1		-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 2	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Grad 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
Grad 4 oder 5	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
≤ 2	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
≥ 3	-	-	-	0 (0)	-	-	-	0 (0)
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)
Quelle: (145)								

Die Tabelle 4-3688 zeigt die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma der Studie ARC003. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, zeigte sich bei den Patienten mit Asthma während der Erhaltungsphase im Placebo-Arm, dieses war nicht behandlungsbedingt (s. Tabelle 4-3689).

Tabelle 4-3689: Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC010

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		Erhaltungsphase		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-	-
Behandlungs-bedingt	-	-	-	0 (0)	-	0 (0)	-	-
TOTAL	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-	-
Quelle: (145)								

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosis führen in der Studie ARC007

→*Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)*

Tabelle 4-3690: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	1 (100)	0 (0)	74 (57,4)	8 (66,7)	2 (40)	0 (0)	77 (57)	8 (66,7)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	48 (37,2)	4 (33,3)	3 (60)	0 (0)	51 (37,8)	4 (33,3)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	7 (5,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (5,2)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (100)	0 (0)	122 (94,6)	12 (100)	5 (100)	0 (0)	128 (94,8)	12 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	7 (5,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (5,2)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	129 (100)	12 (100)	5 (100)	0 (0)	135 (100)	12 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-3690 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 dargestellt. In der initialen Aufdosierung wurde ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im AR101-Arm festgestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 129 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren im AR101-Arm beobachtet, wovon 7 den Schweregrad 3 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 12 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten. 5 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen.

Tabelle 4-3691: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	0 (0)	0 (0)	65 (76,5)	4 (100)	3 (60)	0 (0)	68 (75,6)	4 (100)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	20 (23,5)	0 (0)	2 (40)	0 (0)	22 (24,4)	0 (0)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	0 (0)	0 (0)	85 (100)	4 (100)	5 (100)	0 (0)	90 (100)	4 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	85 (100)	4 (100)	5 (100)	0 (0)	90 (100)	4 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-3691 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007. Während der Dosissteigerungsphase wurden 85 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren im AR101-Arm beobachtet, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren in dieser Phase 4 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zu beobachten. 5 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zeigten sich während der Erhaltungsphase bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufzeigten.

Tabelle 4-3692: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, gesamte Studie		226	114			
	Ja	48 (21,24)	5 (4,39)	0,1685 (0,0869-0,2502)	5,8787 (2,2704-15,2217)	4,8425 (1,9824-11,8287)
	Nein	178 (78,76)	109 (95,61)			
	p*	<0,0001		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3692 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC007 aufwies. 21,24 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 4,39 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren.

Tabelle 4-3693: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, gesamte Studie		111	54			
	Ja	23 (20,72)	4 (7,41)	0,1331 (0,0128-0,2534)	3,267 (1,0691-9,9838)	2,7973 (1,0181-7,6861)
	Nein	88 (79,28)	50 (92,59)			
	p*	0,0301		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3693 wird der Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte,

in der Studie ARC007 gezeigt. 20,72 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC007 auf. 7,41 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren waren es in der Placebo-Gruppe.

Tabelle 4-3694: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,714	2,293-9,692	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	1,052	0,627-1,763	0,8484
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-3694 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,8484).

Tabelle 4-3695: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, initiale Aufdosierung		226	114			
	Ja	1 (0,44)	0 (0)	0,0044 (-0,0078- 0,0166)	-	1,52 (0,062- 37,023)
	Nein	225 (99,56)	114 (100)			
	p*	1		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

In der Tabelle 4-3695 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 gezeigt. Ein Patient (0,44 %) zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigte mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe wurde kein Ereignis bei den Patienten zwischen 4 – 11 Jahren beobachtet. Hierbei lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Ebenso zeigten die Patienten zwischen 12 - 17 -Jahren in dieser Phase der Studie ARC007 kein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte.

Tabelle 4-3696: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001- >999,999	0,9644
Alter 12-17 vs. 4-11	<0,001	<0,001- >999,999	0,9647

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3696 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,9647).

Tabelle 4-3697: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Dosissteigerung		226	114			
	Ja	43 (19,03)	5 (4,39)	0,1464 (0,068- 0,2248)	5,1224 (1,9693- 13,3242)	4,3381 (1,7667- 10,6517)
	Nein	183 (80,97)	109 (95,61)			
	p*	0,0003		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3697 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC007 gezeigt. 19,03 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 4,39 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren.

Tabelle 4-3698: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Dosissteigerung		111	54			
	Ja	22 (19,82)	4 (7,41)	0,1241 (0,0056-0,2426)	3,0899 (1,0079-9,4725)	2,6757 (0,9701-7,3795)
	Nein	89 (80,18)	50 (92,59)			
	p*	0,04		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3698 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC007 aufwies. 19,82 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte. In der Placebo-Gruppe waren es 7,41 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3699: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,22	2,045-8,705	<0,0001
Alter 12-17 vs. 4-11	1,133	0,668-1,92	0,6435

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3699 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,6435).

Tabelle 4-3700: Anzahl an Probanden zwischen 4 - 11 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, 300 mg täglich		226	114			
	Ja	4 (1,77)	0 (0)	0,0177 (-0,0066-0,042)	-	4,559 (0,248-83,953)
	Nein	222 (98,23)	114 (100)			
	p*	0,305		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3700 wird der Anteil der Probanden zwischen 4 - 11 Jahren dargestellt, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich der Studie ARC007 aufwies. 1,77 % der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei keinem der Patienten zwischen 4 - 11 Jahren festzustellen. Es lag hier kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3701: Anzahl an Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, 300 mg täglich		111	54			
	Ja	2 (1,8)	0 (0)	0,018 (-0,0176-0,0536)	-	2,455 (0,12-50,265)
	Nein	109 (98,2)	54 (100)			
	p*	1		0,0005		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3701 zeigt den Anteil der Probanden zwischen 12 - 17 Jahren, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich der Studie ARC007 aufwies. 1,8 % der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war es keiner der Patienten zwischen 12 - 17 Jahren mit einem Ereignis. Es lag hier kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3702: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der 300 mg täglich aufgeteilt nach Patienten zwischen 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9476
Alter 12-17 vs. 4-11	1,018	0,184-5,646	0,9834
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-3702 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren und 12 - 17 Jahren in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Altersgruppen nachgewiesen werden (p = 0,9834).

Tabelle 4-3703: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
4 - 11	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	10 (7,8)	12 (100)	1 (20)	0 (0)	11 (8,1)	12 (100)
Behandlungs-bedingt	1 (100)	0 (0)	119 (92,2)	0 (0)	4 (80)	0 (0)	124 (91,9)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	129 (100)	12 (100)	5 (100)	0 (0)	135 (100)	12 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-3703 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 aufgeführt. In der initialen Aufdosierung wurde ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im AR101-Arm beobachtet. Während der Dosissteigerung zeigten sich 129 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, im AR101-Arm, hiervon waren 92,2% behandlungsbedingt. 12 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon

waren alle nicht behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 5 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, beobachtet, 80 % waren hierbei behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3704: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
12 - 17	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	4 (4,7)	2 (50)	0 (0)	0 (0)	4 (4,4)	2 (50)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	81 (95,3)	2 (50)	5 (100)	0 (0)	86 (95,6)	2 (50)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	85 (100)	4 (100)	5 (100)	0 (0)	90 (100)	4 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-3704 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Probanden zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 85 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe, hiervon waren 95,3 % behandlungsbedingt. 4 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 50 % waren behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 5 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe beobachtet, alle hierbei behandlungsbedingt.

In der Studie ARC004 lagen in keinem der beiden Behandlungsarme schwerwiegende unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, vor.

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-3705: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei weiblichen Patienten in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	0 (0)	0 (0)	33 (47,8)	5 (100)	2 (40)	0 (0)	35 (47,3)	5 (100)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	36 (52,2)	0 (0)	3 (60)	0 (0)	39 (52,7)	0 (0)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	0 (0)	0 (0)	69 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	74 (100)	5 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	69 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	74 (100)	5 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-3705 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007 dargestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 69 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den weiblichen Patienten im AR101-Arm beobachtet. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 5 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten. 5 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zeigten sich auch während der 300 mg täglich bei den weiblichen Patienten in der AR101-Gruppe. Jedes Ereignis hatte eine Schweregrad von ≤ 2.

Tabelle 4-3706: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei männlichen Patienten in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	1 (100)	0 (0)	106 (73,1)	7 (63,6)	3 (60)	0 (0)	110 (72,8)	7 (63,6)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	32 (22,1)	4 (36,4)	2 (40)	0 (0)	34 (22,5)	4 (36,4)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	7 (4,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (4,6)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (100)	0 (0)	138 (95,2)	11 (100)	5 (100)	0 (0)	144 (95,4)	11 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	7 (4,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (4,6)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	145 (100)	11 (100)	5 (100)	0 (0)	151 (100)	11 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-3706 zeigt die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007. In der initialen Aufdosierung zeigte sich ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, bei den männlichen Patienten im AR101-Arm. Während der Dosissteigerungsphase wurden 145 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den männlichen Patienten im AR101-Arm beobachtet, wovon 7 den Schweregrad von 3 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 11 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten. 5 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zeigten sich während der 300 mg täglich bei den männlichen Patienten in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen.

Tabelle 4-3707: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, gesamte Studie		119	66			
	Ja	22 (18,49)	4 (6,06)	0,1243 (0,0197-0,2288)	3,5155 (1,1562-10,6885)	3,0504 (1,0978-8,4764)
	Nein	97 (81,51)	62 (93,94)			
	p*	0,0198		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3707 wird der Anteil der weiblichen Probanden gezeigt, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC007 aufwies. 18,49 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 6,06 % der weiblichen Patienten.

Tabelle 4-3708: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, gesamte Studie		208	76			
	Ja	88 (42,31)	23 (30,26)	0,1204 (-0,0077-0,2486)	1,6899 (0,9639-2,9625)	1,398 (0,9595-2,0369)
	Nein	120 (57,69)	53 (69,74)			
	p*	0,0655		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3708 zeigt den Anteil der männlichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC007 aufwies. 42,31 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind.

ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 30,26 % der männlichen Patienten. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-3709: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,688	2,279-9,642	<0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,836	0,498-1,404	0,4988

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3709 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, aufgezeigt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,4988).

Tabelle 4-3710: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, initiale Aufdosierung		218	102			
	Ja	1 (0,46)	0 (0)	0,0046 (-0,0085-0,0177)	-	1,411 (0,058-34,342)
	Nein	217 (99,54)	102 (100)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3710 zeigt den Anteil der männlichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 aufwies. Ein männlicher Patient (0,46 %) aus der AR101-Gruppe zeigte mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei keinem männlichen Patienten zu beobachten. Dieser Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant. Die weiblichen Patienten zeigten in dieser Phase der Studie keine unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten.

Tabelle 4-3711: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,964
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	<0,001	<0,001->999,999	0,9626
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

In der Tabelle 4-3711 werden die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, gezeigt. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9626).

Tabelle 4-3712: Anzahl an weiblichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Dosissteigerung		119	66			
	Ja	20 (16,81)	4 (6,06)	0,1075 (0,0064-0,2085)	3,1313 (1,0222-9,5919)	2,7731 (0,9895-7,7716)
	Nein	99 (83,19)	62 (93,94)			
	p*	0,0372		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

Die Tabelle 4-3712 zeigt den Anteil der weiblichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC007 aufwies. 16,81 % der weiblichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 6,06 % der weiblichen Patienten. Dieser Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-3713: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Dosissteigerung		218	102			
	Ja	45 (20,64)	5 (4,9)	0,1574 (0,072-0,2428)	5,0462 (1,9384-13,1371)	4,211 (1,7232-10,2905)
	Nein	173 (79,36)	97 (95,1)			
	p*	0,0003		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der

Tabelle 4-3713 zeigt den Anteil der männlichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC007 aufwies. 20,64 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei 4,9 % der männlichen Patienten zu beobachten.

Tabelle 4-3714: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Dosissteigerung aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,196	2,034-8,659	0,0001
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,835	0,49-1,423	0,5066
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-3714 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,5066).

Tabelle 4-3715: Anzahl an weiblichen Probanden Jahren, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, 300 mg täglich		119	66			
	Ja	2 (1,68)	0 (0)	0,0168 (-0,0143-0,0479)	-	2,792 (0,136-57,311)
	Nein	117 (98,32)	66 (100)			
	p*	0,5385		0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3715 wird der Anteil der weiblichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich der Studie ARC007 gezeigt. 2 der weiblichen Patienten (1,68 %) aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei keiner weiblichen Patientin nachzuweisen. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Tabelle 4-3716: Anzahl an männlichen Probanden, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, 300 mg täglich		218	102			
	Ja	4 (1,83)	0 (0)	0,0183 (-0,0078-0,0445)	-	4,233 (0,23-77,888)
	Nein	214 (98,17)	102 (100)			
	p*	0,3107		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3716 zeigt den Anteil der männlichen Probanden, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich der Studie ARC007 aufwies. 1,83 % der männlichen Patienten aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei keinem der männlichen Patienten zu beobachten. Kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt lag vor.

Tabelle 4-3717: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der 300 mg täglich aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Patienten (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9476
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,915	0,165-5,068	0,9185
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-3717 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9185).

Tabelle 4-3718: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Weiblich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	3 (4,3)	4 (80)	0 (0)	0 (0)	3 (4,1)	4 (80)
Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	66 (95,7)	1 (20)	5 (100)	0 (0)	71 (95,9)	1 (20)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	69 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	74 (100)	5 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-3718 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den weiblichen Patienten in der Studie ARC007 aufgeführt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 69 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, im AR101-Arm, hiervon waren 95,7% behandlungsbedingt. 5 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon war eines behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 5 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, beobachtet, alle waren behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3719: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Männlich	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	11 (7,6)	10 (90,9)	1 (20)	0 (0)	12 (7,9)	10 (90,9)
Behandlungs-bedingt	1 (100)	0 (0)	134 (92,4)	1 (9,1)	4 (80)	0 (0)	139 (92,1)	1 (9,1)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	145 (100)	11 (100)	5 (100)	0 (0)	151 (100)	11 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-3719 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den männlichen Patienten in der Studie ARC007. Während der initialen Aufdosierung wurde ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im AR101-Arm festgestellt. Dieses stellte sich als behandlungsbedingt heraus. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 145 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe, hiervon waren92,4 % behandlungsbedingt. 11 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, 9,1% waren behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 5 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon waren 80 % behandlungsbedingt.

Es lagen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in der Studie ARC004 in beiden Behandlungsgruppen vor.

→*Komorbidität: Asthma (Ja; Nein)*

Tabelle 4-3720: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten mit Asthma in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	1 (100)	0 (0)	99 (63,1)	8 (66,7)	4 (50)	0 (0)	104 (62,7)	8 (66,7)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	51 (32,5)	4 (33,3)	4 (50)	0 (0)	55 (33,1)	4 (33,3)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	7 (4,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (4,2)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	1 (100)	0 (0)	150 (95,5)	12 (100)	8 (100)	0 (0)	159 (95,8)	12 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	7 (4,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (4,2)	0 (0)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	157 (100)	12 (100)	8 (100)	0 (0)	166 (100)	12 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-3720 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma in der Studie ARC007 dargestellt. In der initialen Aufdosierung trat ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im AR101-Arm auf. Während der Dosissteigerungsphase wurden 175 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma im AR101-Arm beobachtet, wovon 7 den Schweregrad 3 aufwiesen. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 12 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten. 8 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zeigten sich während der 300 mg täglich bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe, wovon alle einen Schweregrad von ≤ 2 aufwiesen.

Tabelle 4-3721: Anzahl der als unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, eingestuften TEAEs bei Patienten ohne Asthma in der Studie ARC007 aufgeteilt nach Schweregrad

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Schweregrad	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Grad 1	0 (0)	0 (0)	40 (70,2)	4 (100)	1 (50)	0 (0)	41 (69,5)	4 (100)
Grad 2	0 (0)	0 (0)	17 (29,8)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	18 (30,5)	0 (0)
Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 oder 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 2	0 (0)	0 (0)	57 (100)	4 (100)	2 (100)	0 (0)	59 (100)	4 (100)
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	57 (100)	4 (100)	2 (100)	0 (0)	59 (100)	4 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-3721 ist die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten ohne Asthma in der Studie ARC007 dargestellt. Während der Dosissteigerungsphase wurden 57 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma im AR101-Arm beobachtet. Im Placebo-Arm waren es in dieser Phase 4 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten. 2 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zeigten sich während der 300 mg täglich bei den Patienten mit Asthma in der AR101-Gruppe. Alle Ereignisse wiesen den Schweregrad ≤ 2 auf.

Tabelle 4-3722: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, gesamte Studie		176	77			
	Ja	41 (23,3)	6 (7,79)	0,155 (0,0509-0,2592)	3,5938 (1,4559-8,8713)	2,9896 (1,3249-6,7457)
	Nein	135 (76,7)	71 (92,21)			
	p*	0,0035		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen

Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3722 wird der Anteil der Probanden mit Asthma, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC007 gezeigt. 23,3 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe waren es 7,79 % der Patienten.

Tabelle 4-3723: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der gesamten Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, gesamte Studie		161	91			
	Ja	30 (18,63)	3 (3,3)	0,1534 (0,0667-0,2401)	6,7176 (1,9888-22,6894)	5,6522 (1,7743-18,0057)
	Nein	131 (81,37)	88 (96,7)			
	p*	0,0005		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3723 stellt den Anteil der Probanden ohne Asthma dar, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC007 zeigtet. Bei 18,63 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe war dies bei 3,3 % der Patienten der Fall.

Tabelle 4-3724: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,631	2,25-9,531	<0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0,696	0,424-1,14	0,1499

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3724 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,1499).

Tabelle 4-3725: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der initialen Aufdosierung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, initiale Aufdosierung		176	77			
	Ja	1 (0,57)	0 (0)	0,0057 (-0,0111-0,0225)	-	1,322 (0,054-32,094)
	Nein	175 (99,43)	77 (100)			
	p*	1		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3725 wird der Anteil der Probanden mit Asthma, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung der Studie ARC007 gezeigt. Ein Patient (0,57 %) mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigte mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in dieser Phase der Studie ARC003. In der Placebo-Gruppe konnte dies bei keinem Patienten mit Asthma beobachtet werden. Hierbei wurde kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt. In beiden Behandlungsgruppen wurden bei den Patienten ohne Asthma keine unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in dieser Phase festgestellt.

Tabelle 4-3726: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der initialen Aufdosierung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9613
Asthma Nein vs. Ja	<0,001	<0,001->999,999	0,9557

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3726 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der initialen Aufdosierung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,9557).

Tabelle 4-3727: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Dosissteigerung		176	77			
	Ja	36 (20,45)	6 (7,79)	0,1266 (0,027-0,2263)	3,0429 (1,2246-7,5611)	2,625 (1,1541-5,9704)
	Nein	140 (79,55)	71 (92,21)			
	p*	0,0128		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

In der Tabelle 4-3727 wird der Anteil der Probanden mit Asthma, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC007 gezeigt. 20,45 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Studie ARC007 in dieser Phase auf. In der Placebo-Gruppe waren es 7,79 % der Patienten.

Tabelle 4-3728: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, im Verlauf der Dosissteigerung in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, Dosissteigerung		161	91			
	Ja	29 (18,01)	3 (3,3)	0,1472 (0,0616-0,2327)	6,4444 (1,9047-21,8044)	5,4638 (1,7119-17,4386)
	Nein	132 (81,99)	88 (96,7)			
	p*	0,0008		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3728 stellt den Anteil der Probanden ohne Asthma dar, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung der Studie ARC007 zeigte. Bei 18,01 % der Patienten ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigte sich mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte. In der Placebo-Gruppe war dies bei 3,3 % der Patienten ohne Asthma der Fall.

Tabelle 4-3729: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, währen der Dosissteigerung aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	4,162	2,016-8,592	0,0001
Asthma Nein vs. Ja	0,771	0,465-1,279	0,3145
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)			

Die Tabelle 4-3729 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Dosissteigerung auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,3145).

Tabelle 4-3730: Anzahl an Probanden mit Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, 300 mg täglich		176	77			
	Ja	4 (2,27)	0 (0)	0,0227 (-0,0107- 0,0561)	-	3,966 (0,216- 72,775)
	Nein	172 (97,73)	77 (100)			
	p*	0,3171		<0,0001		
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall *Chi-Quadrat-Test **Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15) ***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen Quelle: (149)						

In der Tabelle 4-3730 wird der Anteil der Probanden mit Asthma, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich der Studie ARC007 gezeigt. 2,27 % der Patienten mit Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in dieser Phase auf. In der Placebo-Gruppe war dies bei keinem der

Patienten mit Asthma zu beobachten. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3731: Anzahl an Probanden ohne Asthma, bei denen mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich in der Studie ARC007 auftrat

		Auswertungspopulation		Statistische Auswertung		
		AR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	ARR [95 % KI] p-Wert**	OR [95 % KI]***	RR [95 % KI]***
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Reduzierung der Dosierung führen, 300 mg täglich		161	91			
	Ja	2 (1,24)	0 (0)	0,0124 (-0,0104-0,0352)	-	2,84 (0,138-58,525)
	Nein	159 (98,76)	91 (100)			
	p*	0,5367		<0,0001		

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall
*Chi-Quadrat-Test
**Basierend auf dem Farrington-Manning-Test (P-Wert für H0: TD=0,15)
***Basierend auf den Wilson (Score) Vertrauensgrenzen
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3731 stellt den Anteil der Probanden ohne Asthma dar, welcher mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, während der 300 mg täglich der Studie ARC007 aufwies. 2 Patienten (1,24 %) ohne Asthma aus der AR101-Gruppe zeigten mind. ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in dieser Phase auf. In der Placebo-Gruppe war es kein Patient ohne Asthma. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden.

Tabelle 4-3732: Unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, während der Erhaltungsphase aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Asthma (Studie ARC007)

Vergleich	OR	95% KI	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	>999,999	<0,001->999,999	0,9468
Asthma Nein vs. Ja	0,541	0,098-2,994	0,4814

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3732 zeigt die Ergebnisse des Interaktionstests zwischen den Patienten mit und ohne Asthma in Bezug auf Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, in der Erhaltungsphase auf. Es konnte kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen diesen Patientengruppen nachgewiesen werden (p = 0,4841)

Tabelle 4-3733: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Mit Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs-bedingt	0 (0)	0 (0)	11 (7)	10 (83,3)	0 (0)	0 (0)	11 (6,6)	10 (83,3)
Behandlungs-bedingt	1 (100)	0 (0)	146 (93)	2 (16,7)	8 (100)	0 (0)	155 (93,4)	2 (16,7)
TOTAL	1 (100)	0 (0)	157 (100)	12 (100)	8 (100)	0 (0)	166 (100)	12 (100)
Quelle: (149)								

In der Tabelle 4-3733 ist die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten mit Asthma aus der Studie ARC007 aufgeführt. Ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einer Reduzierung der Dosierung führte, wurde in der AR101-Gruppe beobachtet, dieses war behandlungsbedingt. Während der Dosissteigerung zeigten sich 157 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, im AR101-Arm, hiervon waren 93% behandlungsbedingt. 12 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf, hiervon waren 16,7 % behandlungsbedingt. Während der 300 mg täglich wurden 8 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, beobachtet, alle waren behandlungsbedingt.

Tabelle 4-3734: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führen, bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC007

	Initiale Aufdosierung		Dosissteigerung		300 mg/Tag		Total	
Ohne Asthma	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Kausalität	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht Behandlungs bedingt	0 (0)	0 (0)	3 (5,3)	4 (100)	1 (50)	0 (0)	4 (6,8)	4 (100)
Behandlungs bedingt	0 (0)	0 (0)	54 (94,7)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	55 (93,2)	0 (0)
TOTAL	0 (0)	0 (0)	57 (100)	4 (100)	2 (100)	0 (0)	59 (100)	4 (100)
Quelle: (149)								

Die Tabelle 4-3734 zeigt die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, bei den Patienten ohne Asthma aus der Studie ARC007. In der Dosissteigerungsphase zeigten sich 57 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe, hiervon waren 94,7 % behandlungsbedingt. 4 nicht behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, welche zu einer Reduzierung der Dosierung führten, traten in dieser Phase in der Placebo-Gruppe auf. Während der 300 mg täglich wurden 2 unerwünschte Ereignisse, welche zu einer

Reduzierung der Dosierung führten, in der AR101-Gruppe beobachtet, hiervon war eines behandlungsbedingt.

4.3.1.3.2.13 Veränderungen in der Asthmakontrolle mittels Asthmakontrolltest– RCT

Veränderungen in der Asthmakontrolle mittels Asthmakontrolltest in der Studie ARC003

Die Asthmakontrolle wurde nur bei Patienten mit Asthma unter Verwendung des etablierten und validierten Asthmakontrolltests (ACT) als Fragebogen zu Studienbeginn, bei einer Dosierung von 80 mg während der Dosissteigerung, am Ende der Dosissteigerung (300 mg) und zum Ende der Studie durchgeführt. Hierbei wurden die Altersgruppen von 4 – 11Jahren und 12 – 17 Jahren getrennt befragt. Die Mittelwerte reichen von 0 (schlechteste Kontrolle) bis 27 (totale Kontrolle).

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-3735: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) bei weiblichen Patienten in der Studie ARC003

Veränderung der Asthma-kontrolle, Patienten 4 - 11 Jahre	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	44	24	23,273 (2,999)	-	11	23	23 (3,924)	-	-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	48	25	24,438 (2,728)	1,146 (3,062)	12	25	24,583 (2,353)	2,778 (3,193)	-	-	-	-
Dosissteigerung 300 mg Visit	47	25	24,298 (2,519)	0,658 (3,29)	13	24	24,231 (2,833)	2,111 (3,655)	-	-	-	-
Abschlussvisite	46	25	23,957 (3,464)	0,27 (4,227)	10	27	25,2 (3,736)	4,286 (5,589)	-4,015444	-7,714743--0,316145	0,0341	-0,9241 (-1,7547--0,0935)

Vorzeitiger Studienabbruch	6	22	20,667 (5,428)	-1 (6,419)	2	24	24 (2,828)	-1,5 (2,121)	0,5	-11,33377-12,33377	0,921	0,09747 (-1,50357-1,69852)
Unscheduled	0	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-

SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Veränderung der **Asthmakontrolle in der Studie ARC003**

Tabelle 4-546 zeigt die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den weiblichen Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003. Zur Baseline lagen 44 Werte von 44 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 11 Werte von 11 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 23,273, stieg während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 24,438 an und sank bei 300 mg auf 24,298 ab. In der Abschlussvisite sank dieser Mittelwert auf 23,957. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 23, stieg während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 24,583 und fiel bei 300 mg auf 24,231 ab. Weder in AR101-Gruppe noch in der Placebo-Gruppe fanden außerplanmäßige Messungen statt. In der Abschlussvisite stieg dieser Mittelwert auf 25,2. In der Abschlussvisite lassen sich keine signifikanten Effekte durch Behandlung mit AR101 oder Placebo auf die Asthmakontrolle feststellen.

Tabelle 4-3736: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) bei männlichen Patienten in der Studie ARC003

Veränderung der Asthma-kontrolle, Patienten 4 - 11 Jahre	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	66	24,5	23,742 (2,889)	-	30	24,5	23,8 (4,881)	-	-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	61	25	23,836 (2,721)	0,093 (3,235)	28	26	24,75 (2,351)	0,385 (1,722)	-	-	-	-
Dosissteigerung 300 mg Visit	56	25	24,161 (2,801)	0,319 (2,751)	32	26	24,906 (2,085)	0,769 (1,818)	-	-	-	-
Abschlussvisite	53	25	24,679 (2,622)	0,714 (3,006)	34	25	24,412 (2,872)	-0,111 (2,293)	-0,539683	-2,271624 -1,192259	0,2282	0,3044 (-0,1817-0,7906)
Vorzeitiger Studienabbruch	20	24	23,75 (2,552)	-0,263 (3,619)	0	-	-	-	-	-	-	-
Unscheduled	2	24,5	24,5 (3,536)	1 (1,414)	0	-	-	-	-	-	-	-

SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3736 stellt die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den männlichen Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 dar. Zur Baseline gehören 66 Werte von 66 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 30 Werte von 30 Patienten aus der Placebo-Gruppe. Der Mittelwert zur Baseline in der AR101-Gruppe lag bei 23,742, erhöhte sich während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 23,836 und bei 300 mg auf 24,161. In der Abschlussvisite stieg dieser Mittelwert auf 24,679. In der Placebo-Gruppe wurde der Mittelwert zur Baseline bei 23,8 ermittelt, der während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 24,75 und bei 300 mg auf 24,906 stieg. In der AR1010-Gruppe fanden zwei außerplanmäßige Messungen statt, während in der Placebo-Gruppe keine stattfand. In der Abschlussvisite sank dieser Mittelwert auf 24,412 und in der Abschlussvisite lassen sich keine signifikanten Effekte durch Behandlung mit AR101 oder Placebo auf die Asthmakontrolle feststellen.

Tabelle 4-3737: Interaktionstest zu den Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,16	0,6896
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,8	0,3741
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-3737 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,3741).

Tabelle 4-3738: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) bei weiblichen Patienten in der Studie ARC003

Veränderung der Asthma-kontrolle, Patienten 12 - 17 Jahre	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	29	24	23,448 (1,723)	-	10	24	23,9 (1,37)	-	-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	28	23,5	23,107 (1,729)	-0,261 (1,137)	12	23,5	22 (4,178)	-1,9 (4,228)	-	-	-	-
Dosissteigerung 300 mg Visit	23	25	23,696 (1,845)	0,235 (2,251)	12	23,5	21,833 (4,174)	-2,4 (4,575)	-	-	-	-
Abschlussvisite	24	25	23,917 (1,613)	0,235 (1,602)	12	25	24,083 (1,832)	0,25 (1,488)	-0,014706	-1,40554-1,376129	0,9827	-0,0098 (-0,8501-0,8306)

Vorzeitiger Studienabbruch	13	24	23,692 (1,601)	-0,111 (2,205)	1	25	25 (-)	1 (-)	-1,111111	-6,470393 -4,248171	0,6454	-
Unscheduled	0	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-
SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

In der Tabelle 4-547 werden die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den weiblichen Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 zusammengefasst. Zur Baseline gehörten 29 Werte von 29 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 10 Werte von 10 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe hatte der Mittelwert zur Baseline einen Wert bei 23,448 der während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 23,107 absank und bei 300 mg auf 23,696 stieg. In der Abschlussvisite stieg dieser Mittelwert auf 23,917. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 23,9, sank während der Dosiserhöhung bei 80 mg auf 22 und fiel bei 300 mg auf 21,833 ab. Der Mittelwert stieg in der Abschlussvisite auf 24,083. Sowohl in AR101-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe wurden keine außerplanmäßigen Messungen vorgenommen. Es waren in der Abschlussvisite keine signifikanten Effekte durch Behandlung mit AR101 oder Placebo auf die Asthmakontrolle erkennbar.

Tabelle 4-3739: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) bei männlichen Patienten in der Studie ARC003

Veränderung der Asthma-kontrolle, Patienten 12 - 17 Jahre	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	46	24	23,065 (2,048)	-	11	22	22,364 (1,69)	-	-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	39	25	23,487 (2,327)	0,27 (2,117)	8	22,5	22,875 (1,959)	0,875 (2,232)	-	-	-	-
Dosissteigerung 300 mg Visit	35	24	23,171 (2,022)	0,182 (2,468)	10	25	23,4 (2,319)	1,1 (2,885)	-	-	-	-
Abschlussvisite	37	24	23,595 (2,204)	0,571 (2,355)	9	24	23,444 (1,878)	1,111 (2,028)	-0,539683	-2,271624-1,192259	0,5329	-0,2406 (-0,9748-0,4937)

Vorzeitiger Studienabbruch	8	24	23,375 (2,326)	0,25 (3,284)	2	24,5	24,5 (0,707)	2 (1,414)	-1,75	-7,424217-3,924217	0,4972	-0,62862 (-2,20244-0,9452)
Unscheduled	2	24	24 (1,414)	0,5 (2,121)	1	19	19 (-)	-2 (-)	-	-	-	-
SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Die Tabelle 4-3739 zeigt die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den männlichen Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003. Zur Baseline lagen 46 Werte von 46 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 11 Werte von 11 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 23,065, stieg während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 23,487 und sank bei 300 mg auf 23,171 ab. In der Abschlussvisite stieg dieser Mittelwert auf 23,595. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 22,364, stieg während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 22,875 und bei 300 mg auf 23,4. In der Abschlussvisite stieg dieser Mittelwert auf 23,444. In AR101-Gruppe fanden zwei und in der Placebo-Gruppe eine außerplanmäßige Messung statt. In der Abschlussvisite lassen sich keine signifikanten Effekte durch Behandlung mit AR101 oder Placebo auf die Asthmakontrolle feststellen.

Tabelle 4-3740: Interaktionstest zu den Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,18	0,6738
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,84	0,3635
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-3740 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 12 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,3635).

→*Geografische Region (Nordamerika; Europa)*

Tabelle 4-3741: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003

Veränderung der Asthma-kontrolle, Patienten 4 - 11 Jahre	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mean (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	92	24	23,63 (2,945)	-	32	24,5	23,844 (4,807)	-	-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	85	25	24,2 (2,567)	0,679 (3,102)	29	26	24,828 (2,346)	0,692 (1,975)	-	-	-	-
Dosissteigerung 300 mg Visit	81	25	24,42 (2,459)	0,708 (2,919)	33	26	24,636 (2,191)	0,654 (1,853)	-	-	-	-
Abschlussvisite	77	25	24,416 (3,139)	0,507 (3,863)	31	25	24,548 (2,942)	0,2 (2,5)	0,307463	-1,345798-1,960723	0,7126	0,0875 (-0,372-0,5471)
Vorzeitiger Studienabbruch	21	24	22,571 (3,723)	-0,8 (4,396)	2	24	24 (2,828)	-1,5 (2,121)	0,7	-5,969132-7,369132	0,8289	0,1703 (-1,2841-1,6247)
Unscheduled	2	24,5	24,5 (3,536)	1 (1,414)	0	-	-	-	-	-	-	-

SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3741 fasst die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den Patienten aus Nordamerika zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 zusammen. Zur Baseline wurden 92 Werte von 92 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 32 Werte von 32 Patienten aus der Placebo-Gruppe erhoben. Der Mittelwert zur Baseline in der AR101-Gruppe lag bei 23,63. Dieser Wert sank während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 24,2 und bei 300 mg auf 24,42 an. In der Abschlussvisite sank dieser Mittelwert auf 24,416. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 23,844 und sank während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 24,828 ab. Bei 300 mg hatte der Mittelwert den Wert 24,636. Während es in der AR101-Gruppe zwei außerplanmäßige Messungen gab, wurden keine

außerplanmäßigen Messungen bei der Placebogruppe vorgenommen. In der Abschlussvisite lag dieser Mittelwert bei 24,548. Ferner lassen sich in der Abschlussvisite keine signifikanten Effekte durch Behandlung mit AR101 oder Placebo auf die Asthmakontrolle feststellen.

Tabelle 4-3742: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003

Veränderung der Asthma-kontrolle, Patienten 4 - 11 Jahre	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	18	23,5	23,167 (2,895)	-	9	23	22,667 (3,937)	-	-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	24	24,5	23,75 (3,274)	-0,059 (3,596)	11	25	24,364 (2,335)	1,889 (3,296)	-	-	-	-
Dosissteigerung 300 mg Visit	22	23,5	23,5 (3,277)	-0,846 (3,158)	12	26	24,917 (2,712)	2,444 (3,432)	-	-	-	-
Abschlussvisite	22	25	24,091 (2,759)	0,5 (1,732)	13	26	24,692 (3,449)	2,444 (5,57)	-1,944444	-5,495194-1,606305	0,266	-0,5313 (-1,4104-0,3477)
Vorzeitiger Studienabbruch	5	25	25 (1,871)	1 (4)	0	-	-	-	-	-	-	-
Unscheduled	0	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-

SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3742 stellt die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den Patienten aus Europa zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 dar, wobei 18 Werte von 18 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 9 Werte von 9 Patienten aus der Placebo-Gruppe zur Baseline vorlagen. Während in der AR101-Gruppe der Mittelwert zur Baseline bei 23,167 lag, stieg dieser bei einer Dosissteigerung von 80 mg auf 23,75 an und sank bei 300 mg auf 23,5 ab. Bei der Visite zum Abschluss stieg dieser Mittelwert auf 24,091. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 22,667, fiel bei einer Dosissteigerung von 80 mg auf 24,364 und bei 300 mg auf 24,917 ab. Der

Mittelwert in der Abschlussvisite auf 24,692. Weder in der AR101- noch in der Placebogruppe gab es außerplanmäßige Messungen. In der Abschlussvisite lassen sich keine signifikanten Effekte durch Behandlung mit AR101 oder Placebo auf die Asthmakontrolle feststellen.

Tabelle 4-3743: Interaktionstest zu den Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	1,54	0,2166
Region Europa vs. Nordamerika	1,57	0,2136
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-3743 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 4 - 11 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,2136).

Tabelle 4-3744: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) bei den Patienten aus Nordamerika in der Studie ARC003

Veränderung der Asthma-kontrolle, Patienten 12 - 17 Jahre	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	57	24	23,053 (2,082)	-	18	24	23,167 (1,689)	-	-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	52	24	23,327 (2,194)	0,255 (1,859)	17	23	22,176 (3,695)	-0,933 (3,9)	-	-	-	-
Dosissteigerung 300 mg Visit	47	24	23,511 (1,828)	0,585 (2,236)	19	23	22,263 (3,664)	-1,059 (4,279)	-	-	-	-

Abschlussvisite	49	25	23,735 (2,139)	0,683 (2,296)	18	25	23,944 (1,731)	0,786 (1,762)	-0,102787	-1,45456-1,248985	0,8794	-0,0481 (-0,6549-0,5587)
Vorzeitiger Studienabbruch	14	25	23,786 (2,007)	-0,083 (2,843)	3	25	24,667 (0,577)	1,667 (1,155)	-1,75	-5,451338-1,951338	0,3257	-0,7082 (-1,9985-0,5821)
Unscheduled	1	25	25 (-)	2 (-)	0	-	-	-	-	-	-	-
SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

In der Tabelle 4-3744 werden die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den Patienten aus Nordamerika zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 dargestellt. Zur Baseline lagen 57 Werte von 57 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 18 Werte von 18 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor und in der AR101-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 23,053. Während der Dosissteigerung bei 80 mg stieg der Mittelwert auf 23,327 und danach bei 300 mg auf 23,511 an. In der abschließenden Visite sank dieser Mittelwert auf 23,735. In der Placebo-Gruppe lag der Baseline-Mittelwert bei 23,167. Nach einer Dosissteigerung um 80 mg stieg der Mittelwert auf 23,176 und fiel bei einer Erhöhung um 300 mg auf 22,263 ab. Der Mittelwert aus Abschlussvisite stieg auf 23,944 an. In der Placebogruppe wurden keine außerplanmäßigen Messungen erhoben und in der AR101-Gruppe eine außerplanmäßige Messung. Es lassen sich in der Visite zum Abschluss keine signifikanten Effekte durch Behandlung mit AR101 oder Placebo auf die Asthmakontrolle feststellen.

Tabelle 4-3745: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) bei den Patienten aus Europa in der Studie ARC003

Veränderung der Asthma-kontrolle, Patienten 12 - 17 Jahre	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	18	24	23,722 (1,227)	-	3	22	22,667 (2,082)	-	-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	15	24	23 (23)	-0,615 (1,502)	3	23	23,333 (0,577)	0,667 (2,309)	-	-	-	-
Dosissteigerung 300 mg Visit	11	24	23 (23)	-1,556 (2,297)	3	24	24,333 (0,577)	1,667 (2,517)	-	-	-	-
Abschlussvisite	12	24	23,667 (1,231)	-0,364 (1,027)	3	24	23 (2,646)	0,333 (2,309)	-0,69697	-2,583781-1,189841	0,4366	-0,5662 (-1,86-0,7275)
Vorzeitiger Studienabbruch	7	23	23,143 (1,574)	0,4 (2,51)	0	0	-	-	-	-	-	-
Unscheduled	1	23	23	-1 (-)	1	19	19 (-)	-2 (-)	-	-	-	-

SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3745 zeigt die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den Patienten aus Europa zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003. Zur Baseline lagen 18 Werte von 18 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 3 Werte von 3 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 23,722, sank während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 23 und blieb bei 300 mg beim gleichen Wert. In der Abschlussvisite stieg dieser Mittelwert auf 23,667. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 22,667, stieg während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 23,333 und stieg bei 300 mg auf 24,333 an. In der

Abschlussvisite sank dieser Mittelwert auf 23. Je eine außerplanmäßige Messung wurde in der AR101- und in der Placebogruppe vorgenommen. In der Abschlussvisite lassen sich keine signifikanten Effekte durch Behandlung mit AR101 oder Placebo auf die Asthmakontrolle feststellen.

Tabelle 4-3746: Interaktionstest zu den Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,18	0,6707
Region Europa vs. Nordamerika	2,23	0,1406
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-3746 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen den Patienten aus Nordamerika und Europa im Alter von 12 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,1406).

→*Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Ja; Nein)*

Tabelle 4-3747: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) bei Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Veränderung der Asthma-kontrolle, Patienten 4 - 11 Jahre	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	70	25	23,557 (3,202)	-	36	24	23,333 (4,775)	-	-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	79	25	24,038 (2,729)	0,537 (3,062)	37	25	24,676 (2,334)	1,125 (2,459)	-	-	-	-
Dosissteigerung 300 mg Visit	83	25	24,386 (2,612)	0,576 (2,967)	40	25,5	24,725 (2,32)	1,25 (2,502)	-	-	-	-
Abschlussvisite	84	25	24,274 (3,186)	0,5 (3,788)	39	25	24,462 (3,169)	0,806 (3,79)	-0,306452	-1,943979 -1,331076	0,7111	-0,0817 (-0,5087-0,3452)
Vorzeitiger Studienabbruch	0	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-
Unscheduled	1	27	27 (-)	0 (-)	0	-	-	-	-	-	-	-

SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3747 fasst die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den Patienten mit Nachbeobachtung zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003 zusammen. Es lagen zur Baseline 70 Werte von 70 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 36 Werte von 36 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe wurde ein Baseline-Mittelwert von 23,557 ermittelt und während der Dosissteigerung bei 80 mg stieg der Mittelwert auf 24,038 und bei 300 mg auf 24,386 an. In der Abschlussvisite sank dieser Mittelwert auf 24,274. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 23,333, stieg während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 24,676 und bei 300 mg auf 24,725 an. In der Abschlussvisite ergab sich ein Mittelwert von 24,462. In der AR1010-Gruppe fand eine außerplanmäßige Messung statt, während in der Placebo-Gruppe keine stattfand. Durch die Behandlung mit AR101 oder Placebo auf die Asthmakontrolle sind in der Abschlussvisite keine signifikanten Effekte feststellbar.

Tabelle 4-3748: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) bei Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Veränderung der Asthma-kontrolle, Patienten 4 - 11 Jahre	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	40	24	23,55 (2,417)	-	5	26	25,4 (2,881)	-	-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	30	25	24,267 (2,766)	0,571 (3,532)	3	26	25 (2,646)	-0,333 (0,577)	-	-	-	-
Dosissteigerung 300 mg Visit	20	24	23,55 (2,837)	0,105 (3,125)	5	26	24,6 (2,51)	-0,333 (0,577)	-	-	-	-
Abschlussvisite	15	25	24,733 (2,154)	0,538 (2,665)	5	27	25,6 (1,949)	0,667 (0,577)	-0,128205	-3,531016-3,274606	0,9367	-0,0553 (-1,3109-1,2002)
Vorzeitiger Studienabbruch	26	24	23,038 (3,549)	-0,44 (4,302)	2	24	24 (2,828)	-1,5 (2,121)	1,06	-5,351438-7,471438	0,7363	0,26 (-1,1819-1,702)
Unscheduled	1	22	22 (-)	2 (-)	0	-	-	-	-	-	-	-

SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3748 zeigt die Ergebnisse der Asthmakontroll-Veränderung bei den Patienten ohne Nachbeobachtung zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC003. 40 Werte von 40 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 5 Werte von 5 Patienten aus der Placebo-Gruppe lagen zur Baseline vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 23,55, stieg während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 24,267 und sank bei 300 mg wieder auf 23,55 ab. In der Abschlussvisite sank dieser Mittelwert auf 24,733. Der Mittelwert zur Baseline in der Placebo-Gruppe erhöhte sich auf den Wert 25,4 und während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 25. Bei einer Dosiszunahme um 300 mg sank der Mittelwert auf 24,6 ab und stieg in der Abschlussvisite auf 25,6 an. In der AR1010-Gruppe wurde eine und in der Placebogruppe keine außerplanmäßige Messung erhoben. In der Abschlussvisite lassen sich keine signifikanten Effekte durch Behandlung mit AR101 oder Placebo auf die Asthmakontrolle feststellen.

Tabelle 4-3749: Interaktionstest zu den Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zwischen Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 im Alter von 4 - 11 Jahren (Studie ARC003)

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,15	0,7011
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0	0,9979
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-3749 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 im Alter von 4 - 11 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,9979).

Tabelle 4-3750: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) bei Patienten mit Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Veränderung der Asthma-kontrolle, Patienten 12 - 17 Jahre	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	47	24	23,043 (2,136)	-	13	24	23,462 (1,808)	-	-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	51	24	23,412 (2,22)	0,222 (1,906)	15	23	23,067 (2,017)	-0,231 (1,878)	-	-	-	-
Dosissteigerung 300 mg Visit	52	24	23,346 (1,999)	0,25 (2,46)	15	25	22,4 (3,942)	-1,231 (4,85)	-	-	-	-
Abschlussvisite	56	24	23,714 (2,051)	0,447 (2,224)	17	25	23,941 (1,749)	0,692 (1,888)	-0,245499	-1,599865-1,108867	0,718	-0,1156 (-0,7302-0,4989)

Vorzeitiger Studienabbruch	0	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-
Unscheduled	2	24	24 (1,414)	0,5 (2,121)	0	-	-	-	-	-	-	-

SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (143)

Die Tabelle 4-3750 stellt die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den Patienten mit Nachbeobachtung zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 dar. Zur Baseline lagen 47 Werte von 47 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 13 Werte von 13 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 23,043, stieg während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 23,412 und sank bei 300 mg auf 23,346 ab. In der Abschlussvisite stieg dieser Mittelwert auf 23,714. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 23,462, sank während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 23,067 und fiel bei 300 mg auf 22,4 ab. In der Abschlussvisite wurde ein Mittelwert von 23,941 ermittelt. Zwei außerplanmäßige Messungen wurden in der AR101-Gruppe vorgenommen. In der Placebogruppe gab es keine außerplanmäßigen Messungen. Es lassen sich in der Abschlussvisite keine signifikanten Effekte durch eine Behandlung mit AR101 oder Placebo auf die Asthmakontrolle feststellen.

Tabelle 4-3751: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) bei Patienten ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 (Studie ARC003)

Veränderung der Asthma-kontrolle, Patienten 12 - 17 Jahre	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	28	24	23,5 (1,503)	-	8	22	22,5 (1,414)	-	-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	16	23,5	23,063 (1,652)	-0,4 (1,454)	5	23	20,2 (5,805)	-1,8 (6,686)	-	-	-	-
Dosissteigerung 300 mg Visit	6	24	23,667 (1,633)	-0,167 (1,722)	7	23	22,857 (2,41)	0,429 (2,225)	-	-	-	-
Abschlussvisite	5	24	23,8 (1,095)	0,6 (0,894)	4	24	23,25 (2,363)	0,75 (1,708)	-0,15	-2,222542-1,922542	0,869	-0,13018 (-1,44636-1,18601)

Vorzeitiger Studienabbruch	21	24	23,571 (1,859)	0,059 (2,68)	3	25	24,667 (0,577)	1,667 (1,155)	-1,607843	-4,970803-1,755117	0,3285	-0,663 (-1,9075-0,5814)
Unscheduled	0	-	-	-	1	19	19 (-)	-2 (-)	-	-	-	-
SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (143)												

Die Tabelle 4-3751 fasst die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den Patienten ohne Nachbeobachtung zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC003 zusammen. In der Studie lagen zur Baseline 28 Werte von 28 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 8 Werte von 8 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Der Mittelwert zur Baseline lag in der AR101-Gruppe bei 23,5, sank während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 23,063 und stieg bei 300 mg auf 23,667 ab. In der abschließenden Visite stieg dieser Mittelwert auf 23,8. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 22,5, sank während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 20,2 und stieg erneut bei 300 mg auf 22,857 ab. In der Abschlussvisite stieg dieser Mittelwert auf 23,25. In der AR1010-Gruppe fand keine außerplanmäßige Messung statt, während in der Placebo-Gruppe eine stattfand. Dabei lassen sich bei der Abschlussvisite keine signifikanten Effekte durch Behandlung mit AR101 oder Placebo auf die Asthmakontrolle feststellen.

Tabelle 4-3752: Interaktionstest zu den Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zwischen Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 im Alter von 12 - 17 Jahren (Studie ARC003)

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,18	0,6761
Nachbeobachtet in ARC004 Nein vs. Ja	0,02	0,8801
Quelle: (143)		

Die Tabelle 4-3752 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen Patienten mit und ohne Nachbeobachtung in der Studie ARC004 im Alter von 12 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,8801).

Veränderungen in der Asthmakontrolle mittels Asthmakontrolltest in der Studie ARC004

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-3753: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) bei weiblichen Patienten in der Studie ARC004

Veränderung der Asthmakontrolle, Patienten 4 - 11 Jahre	Kohorte 1				Kohorte 3A			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)
Baseline ARC003	29	24	23,448 (1,723)	-	29	24	23,448 (1,723)	-
Baseline ARC004	5	24	23,4 (1,817)	-	2	22,5	22,5 (3,536)	-
Abschluss-visite	9	25	24,556 (0,726)	0,8 (1,095)	2	24	24 (1,414)	1,5 (2,121)
Vorzeitiger Studienabbruch	0	-	-	-	0	-	-	-
SD: Standardabweichung Quelle: (144)								

In der **Veränderung der Asthmakontrolle in der Studie ARC004**

Tabelle 4-548 sind die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den weiblichen Patienten zwischen 4 – 11 Jahren in der Studie ARC004 aufgezeigt. Zur Baseline der Studie ARC004 lagen 5 Werte von 5 Patienten aus der Kohorte 1 sowie 2 Werte von 2 Patienten aus der Kohorte 3A vor. In der Baseline der Studie ARC003 lag der Mittelwert bei 23,448. In der Kohorte 1 lag zur Baseline der Studie ARC004 ein Mittelwert von 23,4 vor. In der Abschlussvisite steig der Mittelwert in dieser Gruppe auf 24,556. In der Baseline der Studie

ARC004 lag der Mittelwert bei 23,448. In der Abschlussvisite stieg er auf 24. In keiner der beiden Kohorten fanden außerplanmäßige Messungen statt. Es lassen sich keine signifikanten Effekte durch Behandlung mit AR101 auf die Asthmakontrolle feststellen.

Tabelle 4-3754: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) bei männlichen Patienten in der Studie ARC004

Veränderung der Asthmakontrolle, Patienten 4 - 11 Jahre	Kohorte 1				Kohorte 3A			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)
Baseline ARC003	46	24	23,065 (2,048)	-	46	24	23,065 (2,048)	-
Baseline ARC004	16	22,5	22,25 (2,793)	-	1	23	23 (-)	-
Abschluss-visite	10	25	23,7 (2,869)	1,1 (1,853)	0	-	-	-
Vorzeitiger Studienabbruch	2	23,5	23,5 (2,121)	2 (-)	0	-	-	-

SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

In der Tabelle 4-3754 sind die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den männlichen Patienten zwischen 4 – 11 Jahren in der Studie ARC004 aufgezeigt. Zur Baseline der Studie ARC004 lagen 16 Werte von 16 Patienten aus der Kohorte 1 sowie ein Wert von einem Patienten aus der Kohorte 3A vor. In der Baseline der Studie ARC003 lag der Mittelwert bei 23,065. In der Kohorte 1 lag zur Baseline der Studie ARC004 ein Mittelwert von 22,25 vor. In der Abschlussvisite steig der Mittelwert in dieser Gruppe auf 23,7. In der Baseline der Studie ARC004 lag der Mittelwert bei 23. In der Abschlussvisite lag kein Wert vor. In der Kohorte 1 fanden 2 außerplanmäßige Messungen statt und in der Kohorte 3A keine. Es lassen sich keine signifikanten Effekte durch Behandlung mit AR101 auf die Asthmakontrolle berechnen.

Tabelle 4-3755: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) bei weiblichen Patienten in der Studie ARC004

Veränderung der Asthmakontrolle, Patienten 12 - 17 Jahre	Kohorte 1				Kohorte 3A			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)
Baseline ARC003	44	24	23,273 (2,999)	-	44	24	23,273 (2,999)	-
Baseline ARC004	11	24	23,545 (3,267)	-	5	23	23 (1,225)	-
Abschluss-visite	13	26	24,846 (2,34)	1,1 (4,358)	3	25	23,333 (4,726)	0,667 (4,933)
Vorzeitiger Studienabbruch	1	25	25 (-)	3 (-)	0	-	-	-

SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Die Tabelle 4-549 zeigt die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den weiblichen Patienten zwischen 12 – 17 Jahren in der Studie ARC004. Zur Baseline der Studie ARC004 lagen 11 Werte von 11 Patienten aus der Kohorte 1 sowie 5 Werte von 5 Patienten aus der Kohorte 3A vor. In der Baseline der Studie ARC003 lag der Mittelwert bei 23,273. In der Kohorte 1 lag zur Baseline der Studie ARC004 ein Mittelwert von 23,545 vor. In der Abschlussvisite steig der Mittelwert in dieser Gruppe auf 24,846. In der Baseline der Studie ARC004 lag der Mittelwert bei 23. In der Abschlussvisite stieg er auf 23,333. Lediglich in der Kohorte 1 fand eine außerplanmäßige Messung statt. Es lassen sich keine signifikanten Effekte durch Behandlung mit AR101 auf die Asthmakontrolle feststellen.

Tabelle 4-3756: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) bei männlichen Patienten in der Studie ARC004

Veränderung der Asthmakontrolle, Patienten 12 - 17 Jahre	Kohorte 1				Kohorte 3A			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)
Baseline ARC003	66	24,5	23,742 (2,889)	-	66	24,5	23,742 (2,889)	-
Baseline ARC004	10	24	23,7 (2,497)	-	7	26	25,143 (2,545)	-
Abschluss-visite	10	25	25,1 (1,524)	1 (1,871)	2	23,5	23,5 (4,95)	-1,5 (3,536)
Vorzeitiger Studienabbruch	0	-	-	-	1	20	20 (-)	0 (-)

SD: Standardabweichung
Quelle: (144)

Die Tabelle 4-3756 zeigt die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den männlichen Patienten zwischen 12 – 17 Jahren in der Studie ARC004. Zur Baseline der Studie ARC004 lagen 10 Werte von 10 Patienten aus der Kohorte 1 sowie 7 Werte von 7 Patienten aus der Kohorte 3A vor. In der Baseline der Studie ARC003 lag der Mittelwert bei 23,742. In der Kohorte 1 lag zur Baseline der Studie ARC004 ein Mittelwert von 23,7 vor. In der Abschlussvisite steig der Mittelwert in dieser Gruppe auf 25,1. In der Baseline der Studie ARC004 lag der Mittelwert bei 25,143. In der Abschlussvisite sank er auf 23,5. In der Kohorte 1 fand keine außerplanmäßige Messung statt und in der Kohorte 3A fand eine statt.

Veränderungen in der Asthmakontrolle mittels Asthmakontrolltest in der Studie ARC010

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-3757: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) bei weiblichen Patienten in der Studie ARC010

Veränderung der Asthma-kontrolle, Patienten 4 - 11 Jahre	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	18	24	22,944 (4,036)	-	4	26,5	26,25 (0,957)	-	-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	11	23	22,909 (2,343)	0,667 (4,583)	2	26	26 (1,414)	-0,5 (0,707)	-	-	-	-
Dosissteigerung 300 mg Visit	12	24	23,417 (2,875)	0,8 (3,584)	4	25	24,5 (2,646)	-1,667 (2,082)	-	-	-	-
Abschlussvisite	11	24	22,636 (4,342)	0 (2,667)	3	25	22,667 (5,859)	0 (0)	0	-4,366243-4,366243	1	0 (-1,5182-1,5182)
Vorzeitiger Studienabbruch	3	22	21,667 (2,517)	1 (2)	1	27	27 (-)	0 (-)	1	-8,936551-10,936551	0,7072	-

SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3757 zeigt die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den weiblichen Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010. Zur Baseline lagen 18 Werte von 18 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 4 Werte von 4 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 22,944, stieg während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 22,909 an und stieg bei 300 mg weiter auf 23,417. In der Abschlussvisite sank dieser Mittelwert auf 22,636. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 26,25, sank während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 26 und bei 300 mg weiter auf 24,5 ab. In der Abschlussvisite sank der Mittelwert auf 22,667. In der Abschlussvisite lassen sich keine signifikanten Effekte durch Behandlung mit AR101 oder Placebo auf die Asthmakontrolle feststellen.

Tabelle 4-3758: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) bei männlichen Patienten in der Studie ARC010

Veränderung der Asthma-kontrolle, Patienten 4 - 11 Jahre	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	27	24	23,111 (3,609)	-	7	25	23,571 (3,155)	-	-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	26	25	23,923 (2,56)	0,792 (2,702)	7	25	22,857 (4,375)	0 (2,828)	-	-	-	-
Dosissteigerung 300 mg Visit	24	25	24,833 (1,465)	1,286 (2,986)	7	25	24,429 (2,82)	1,4 (1,817)	-	-	-	-
Abschlussvisite	25	25	24,16 (2,939)	0,955 (3,154)	7	27	25,857 (1,574)	2,4 (1,517)	-1,445455	-4,459624-1,568714	0,3328	-0,5085 (-1,489-0,472)
Vorzeitiger Studienabbruch	0	0	-	-	0	0	-	-	-	-	-	-

SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3758 stellt die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den männlichen Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010 dar. Zur Baseline gehören 27 Werte von 27 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 7 Werte von 7 Patienten aus der Placebo-Gruppe. Der Mittelwert zur Baseline in der AR101-Gruppe lag bei 23,111, erhöhte sich während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 23,923 und bei 300 mg auf 24,833. In der Abschlussvisite sank dieser Mittelwert auf 24,16. In der Placebo-Gruppe wurde der Mittelwert zur Baseline bei 23,571 ermittelt. Er sank während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 22,857 ab und stieg bei 300 mg auf 24,429 an. In der Abschlussvisite lag der Mittelwert auf 25,857. In der Abschlussvisite lassen sich keine signifikanten Effekte durch Behandlung mit AR101 oder Placebo auf die Asthmakontrolle feststellen.

Tabelle 4-3759: Interaktionstest zu den Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren in der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,8	0,3779
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	1,49	0,2302
Quelle: (145)		

Die Tabelle 4-3759 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,2302).

Tabelle 4-3760: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) bei weiblichen Patienten in der Studie ARC010

Veränderung der Asthma-kontrolle, Patienten 12 - 17 Jahre	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	8	22,5	21,875 (2,416)	-	2	23,5	23,5 (2,121)	-	-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	8	23	22,5 (2,828)	0,429 (2,149)	3	25	22,667 (4,041)	-2 (2,828)	-	-	-	-
Dosissteigerung 300 mg Visit	6	23	23,167 (1,722)	1,5 (2,258)	2	22,5	22,5 (3,536)	-1 (1,414)	-	-	-	-
Abschlussvisite	7	23	22,286 (2,984)	0,167 (3,312)	4	24	23,75 (1,5)	-1 (1,414)	1,166667	-4,98225-7,315584	0,6588	0,43771 (-1,17693-2,05236)

Vorzeitiger Studienabbruch	3	22	22,667 (1,155)	0,5 (2,121)	0	0	-	-	-	-	-	-

SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

In der

Tabelle 4-3760 werden die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den weiblichen Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010 zusammengefasst. Zur Baseline gehörten 8 Werte von 8 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 2 Werte von 2 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe hatte der Mittelwert zur Baseline einen Wert bei 21,875 der während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 22,5 anstieg und bei 300 mg auf 23,167 stieg. In der Abschlussvisite lag der Mittelwert bei 22,286. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 23,5, sank während der Dosiserhöhung bei 80 mg auf 22,667 und lag bei 300 mg auf 22,5. Der Mittelwert stieg in der Abschlussvisite auf 23,75. Es waren in der Abschlussvisite keine signifikanten Effekte durch Behandlung mit AR101 oder Placebo auf die Asthmakontrolle erkennbar.

Tabelle 4-3761: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) bei männlichen Patienten in der Studie ARC010

Veränderung der Asthma-kontrolle, Patienten 12 - 17 Jahre	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	9	23	22,667 (1,936)	-	3	23	23,667 (1,155)	-	-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	8	23	22,375 (2,56)	-0,571 (1,134)	3	24	24 (1)	0,333 (0,577)	-	-	-	-
Dosissteigerung 300 mg Visit	8	23	22,875 (2,1)	0 (1,549)	2	24,5	24,5 (0,707)	1,5 (0,707)	-	-	-	-
Abschlussvisite	8	23	22,875 (2,1)	0 (1,265)	3	25	25 (0)	1,333 (1,155)	-1,333333	-3,397347-0,73068	0,1705	-1,22474 (-2,72172-0,27223)

Vorzeitiger Studienabbruch	2	25	25 (0)	1 (1,414)	0	0	-	-	-	-	-	-

SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3761 zeigt die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den männlichen Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010. Zur Baseline lagen 9 Werte von 9 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 3 Werte von 3 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 22,667, sank während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 22,375 und stieg bei 300 mg auf 22,875 an. In der Abschlussvisite blieb dieser Mittelwert auf 22,875. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 23,667, stieg während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 24 und bei 300 mg auf 24,5. In der Abschlussvisite stieg dieser Mittelwert auf 25. In der Abschlussvisite lassen sich keine signifikanten Effekte durch Behandlung mit AR101 oder Placebo auf die Asthmakontrolle feststellen.

Tabelle 4-3762: Interaktionstest zu den Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 12 - 17 Jahren in der Studie ARC010

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,07	0,7981
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,24	0,6306

Quelle: (145)

Die Tabelle 4-3762 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 12 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,6306).

Veränderungen in der Asthmakontrolle mittels Asthmakontrolltest in der Studie ARC007

→*Geschlecht (Weiblich; Männlich)*

Tabelle 4-3763: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) bei weiblichen Patienten in der Studie ARC007

Veränderung der Asthma-kontrolle, Patienten 4 - 11 Jahre	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	30	25	24,233 (2,315)	-	10	24	22,9 (3,814)	-	-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	21	25	24,286 (2,533)	0,19 (2,064)	10	26,5	24,9 (3,51)	2,222 (3,962)	-	-	-	-
Dosissteigerung 300 mg Visit	21	24	23,667 (2,745)	0 (3,082)	11	24	23,545 (4,367)	0,75 (2,435)	-	-	-	-
Abschlussvisite	20	25	23,55 (3,203)	-0,05 (3,605)	10	25	23,8 (3,327)	0,714 (2,752)	- 0,764286	-3,857361-2,32879	0,6153	-0,2323 (-1,0952-0,6307)
Vorzeitiger Studienabbruch	3	25	24,667 (2,517)	1,5 (0,707)	1	26	26 (-)	1 (-)	0,5	-10,503896-11,503896	0,6667	-
Unscheduled	5	23	22 (3)	-2,6 (1,949)	0	-	-	-	-	-	-	-

SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3763 zeigt die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den weiblichen Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007. Zur Baseline lagen 30 Werte von 30 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 10 Werte von 10 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 24,233, während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 24,286 und bei 300 mg auf 23,667. In der Abschlussvisite sank der Mittelwert auf 23,55. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 22,9, stieg während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 24,95 und fiel bei 300 mg auf 23,545 ab. In der Abschlussvisite lag der Mittelwert bei

23,8. In der AR101-Gruppe fanden 5 außerplanmäßigen Messungen statt während in der Placebo-Gruppe keine stattfand. In der Abschlussvisite lassen sich keine signifikanten Effekte durch Behandlung mit AR101 oder Placebo auf die Asthmakontrolle feststellen.

Tabelle 4-3764: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 4 - 11 Jahre) bei männlichen Patienten in der Studie ARC007

Veränderung der Asthma-kontrolle, Patienten 4 - 11 Jahre	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	71	24	23,789 (2,661)	-	36	24,5	23,917 (2,655)	-	-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	49	25	24,245 (2,521)	0,304 (2,748)	37	25	23,757 (3,378)	-0,333 (2,38)	-	-	-	-
Dosissteigerung 300 mg Visit	50	25	24,54 (2,62)	0,767 (3,085)	37	25	24,324 (3,127)	0,258 (2,683)	-	-	-	-
Abschlussvisite	49	26	24,531 (2,873)	0,488 (3,158)	36	26	24,833 (3,359)	0,71 (2,807)	- 0,221305	-1,6381-1,19549	0,7564	-0,0744 (-0,5363-0,3876)
Vorzeitiger Studienabbruch	11	24	23,818 (1,601)	0,364 (1,963)	1	26	26 (-)	7 (-)	406	-11,205384--2,067343	0,0089	-
Unscheduled	12	24,5	23,25 (4,181)	-0,818 (5,456)	9	27	24,444 (3,745)	1 (1,309)	-	-	-	-

SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall
Quelle: (149)

Die Tabelle 4-3764 stellt die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den männlichen Patienten zwischen 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007 dar. Zur Baseline gehören 71 Werte von 71 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 36 Werte von 36 Patienten aus der Placebo-Gruppe. Der Mittelwert zur Baseline in der AR101-Gruppe lag bei 23,789, erhöhte sich während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 24,245 und bei 300 mg auf 24,54. In der Abschlussvisite lag der Mittelwert bei 24,531. In der Placebo-Gruppe wurde der Mittelwert zur Baseline bei 23,917 ermittelt, der während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 23,757 sank und bei 300 mg auf 24,324 stieg. In der Abschlussvisite lag der Mittelwert bei 24,833. In der AR1010-Gruppe fanden 12 außerplanmäßige Messungen statt, während in der

Placebo-Gruppe 9 stattfanden. In der Abschlussvisite lassen sich keine signifikanten Effekte durch Behandlung mit AR101 oder Placebo auf die Asthmakontrolle feststellen.

Tabelle 4-3765: Interaktionstest zu den Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren in der Studie ARC007

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	0,37	0,5418
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,28	0,5956
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-3765 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 4 - 11 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,5956).

Tabelle 4-3766: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) bei weiblichen Patienten in der Studie ARC007

Veränderung der Asthma-kontrolle, Patienten 12 - 17 Jahre	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	24	24	23 (2,874)	-	13	25	23 (3,512)	-	-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	19	25	23,368 (2,521)	0,778 (3,405)	10	25	23,4 (2,503)	0,9 (1,663)	-	-	-	-
Dosissteigerung 300 mg Visit	13	25	24,308 (1,032)	1,231 (2,351)	10	24,5	23,8 (1,549)	1,3 (4,029)	-	-	-	-
Abschlussvisite	14	25	24,5 (0,76)	0,786 (1,251)	10	22,5	22,2 (2,616)	-0,3 (3,889)	1,085714	-1,204152-3,375581	0,3361	0,4252 (-0,3952-1,2456)

Vorzeitiger Studienabbruch	8	24,5	23,625 (1,847)	2,375 (3,159)	0	-	-	-	-	-	-	-
Unscheduled	9	25	24 (1,658)	0,444 (2,555)	6	20,5	20,667 (0,816)	7,667 (0,816)	-	-	-	-
SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)												

In der Tabelle 4-3766 werden die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den weiblichen Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007 zusammengefasst. Zur Baseline gehörten 24 Werte von 24 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 13 Werte von 13 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe hatte der Mittelwert zur Baseline einen Wert bei 23 der während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 23,368 und bei 300 mg auf 23,8 stieg. In der Abschlussvisite stieg der Mittelwert auf 24,5. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 23, stieg während der Dosiserhöhung bei 80 mg auf 23,4 und fiel bei 300 mg auf 23,8 ab. Der Mittelwert fiel zur Abschlussvisite auf 22,2 herab. In der AR101-Gruppe wurden 9 und in der Placebo-Gruppe wurden 6 außerplanmäßigen Messungen vorgenommen. Es waren in der Abschlussvisite keine signifikanten Effekte durch Behandlung mit AR101 oder Placebo auf die Asthmakontrolle erkennbar.

Tabelle 4-3767: Ergebnisse für die Veränderung der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, 12 - 17 Jahre) bei männlichen Patienten in der Studie ARC007

Veränderung der Asthma-kontrolle, Patienten 12 - 17 Jahre	AR101				Placebo				AR101 vs. Placebo			
	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	N	Median	Mittelwert (SD)	Mittelwert-änderung zur Baseline (SD)	LS Mean Differ.	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	41	23	22,659 (2,105)	-	13	24	22,846 (2,641)	-	-	-	-	-
Dosissteigerung 80 mg Visit	34	24	22,882 (2,728)	0,094 (2,263)	11	24	22,909 (3,33)	0 (2,049)	-	-	-	-
Dosissteigerung 300 mg Visit	27	24	23,519 (1,929)	0,808 (1,698)	10	23	22,5 (2,506)	-0,4 (1,578)	-	-	-	-
Abschlussvisite	26	24	23,346 (1,979)	0,654 (1,896)	10	24	22,9 (2,726)	-0,1 (0,568)	0,753846	-0,495374-2,003067	0,2285	0,4696 (-0,2678-1,2069)

Vorzeitiger Studienabbruch	7	20	20,429 (5,094)	-2,4 (3,975)	0	-	-	-	-	-	-	-
Unscheduled	7	25	22,286 (3,684)	-0,833 (1,941)	2	21	21 (1,414)	-2,5 (3,536)	-	-	-	-
SD: Standardabweichung; LS Mean Differ.: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall Quelle: (149)												

Die Tabelle 4-3767 zeigt die Ergebnisse der Veränderung der Asthmakontrolle bei den männlichen Patienten zwischen 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007. Zur Baseline lagen 41 Werte von 41 Patienten aus der AR101-Gruppe sowie 13 Werte von 13 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. In der AR101-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 22,659, stieg während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 22,882 und stieg bei 300 mg weiter auf 23,519. In der Abschlussvisite lag der Mittelwert bei 23,346. In der Placebo-Gruppe lag der Mittelwert zur Baseline bei 22,846, stieg während der Dosissteigerung bei 80 mg auf 22,909 und sank bei 300 mg auf 22,5 herab. In der Abschlussvisite lag der Mittelwert bei 22,9. In AR101-Gruppe fanden 7 und in der Placebo-Gruppe 2 außerplanmäßige Messung statt. In der Abschlussvisite lassen sich keine signifikanten Effekte durch Behandlung mit AR101 oder Placebo auf die Asthmakontrolle feststellen.

Tabelle 4-3768: Interaktionstest zu den Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 12 - 17 Jahren in der Studie ARC007

	F-Wert	p-Wert
ARM AR101 vs. Placebo	2,43	0,1249
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0	0,9799
Quelle: (149)		

Die Tabelle 4-3768 zeigt den Interaktionstest in Bezug auf die Veränderungen der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Alter von 12 - 17 Jahren. Es lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor (p = 0,9799).

Abschließende Beurteilung der Subgruppenanalysen

Zusammenfassung

Um die Konsistenz der Wirksamkeit und Sicherheit von AR101 über alle Patientengruppen hinweg zu demonstrieren, wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5 beschriebenen Methodik a priori und posthoc definierte Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt:

- Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Geografische Region (Nordamerika; Europa), *nur für Studie ARC003 anwendbar*
- Nachbeobachtung (Teilnahme an der Folgestudie ARC004: ja; nein), *nur für Studie ARC003 anwendbar*
- Komorbidität: Asthma (ja; nein)

Alter (4 - 11 Jahre; 12 - 17 Jahre)

Die für die Nutzenbewertung von AR101 relevante Studienpopulation umfasst Patienten im Alter von 4 - 17 Jahren. Nach Gesprächen mit den amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden FDA und EMA wurde diese Population zusätzlich in jüngere Patienten von 4 - 11 Jahren sowie ältere Patienten mit 12 - 17 Jahren unterteilt und analysiert.

Im Vergleich zwischen den beiden Altersgruppen 4 - 11 und 12 - 17 Jahren lässt sich kein signifikanter und konsistenter Behandlungsunterschied in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien feststellen (s. Tabelle 4-556). Lediglich in ausgewählten Operationalisierungen und in einzelnen Studien konnten vereinzelt statistisch signifikante Interaktionsterme beobachtet werden. Diese werden daher als nicht bedeutsam erachtet. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse erlauben demnach keine evidenzgestützte Aussage über einen signifikanten und relevanten Behandlungsunterschied in den Altersgruppen 4 - 11 und 12 - 17 Jahre.

Geschlecht (männlich; weiblich)

Die Untersuchung der Studienergebnisse im Hinblick auf geschlechtsspezifische Unterschiede wird vom G-BA in der Dossiervorlage gefordert. Im Vergleich zwischen weiblichen und männlichen Probanden lässt sich kein signifikanter und konsistenter Behandlungsunterschied in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien feststellen (s. Tabelle 4-556). Ein signifikanter Interaktionsarm $p < 0,05$ liegt lediglich bei Betrachtung des Endpunkts Desensibilisierung gegen Erdnuss für einzelne supportive Operationalisierungen in einer der Studien vor. Bei Betrachtung weiterer Wirksamkeitsendpunkte lässt sich eine etwaige signifikante und bedeutsame bessere Wirksamkeit von AR101 für ein Geschlecht nicht belegen. Die einzelnen signifikanten Interaktionsterme werden daher als nicht

bedeutsam und zufällig eingeschätzt. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine geschlechterabhängige unterschiedliche Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit AR101.

Geografische Region (Nordamerika; Europa), *nur für Studie ARC003 anwendbar*

Für die Studie ARC003 wurde eine Subgruppenanalyse bezüglich nordamerikanischer und europäischer Probanden durchgeführt. Eine Analyse nach Zentren und Ländern wurde nicht durchgeführt, da es bei einem hohen Anteil kleinerer Zentren oder Ländern mit wenigen Patienten zu zufälligen und damit wenig belastbaren Effekten kommt (siehe entsprechender Abschnitt 4.2.5 Methodik).

Bei der Betrachtung der Interaktionsterme zu den jeweiligen Endpunkten und Operationalisierungen lassen sich vereinzelt signifikante Effekte feststellen. Für den primären Endpunkt Desensibilisierung gegen Erdnuss tolerierten in beiden Regionen Nordamerika und Europa signifikant und deutlich mehr Probanden in der AR101-Behandlungsgruppe eine Dosis von 1000 mg Erdnussprotein: Nordamerika mit einem RR = 47,6821 (95 %- KI = [6,7588; 336,39]) und Europa mit einem RR = 7,3714 (95 %- KI = [1,9305; 28,1468]). Beide Effekte sind überzeugend und von erheblichem Ausmaß, aufgrund des im Vergleich höheren RR in der Nordamerika-Gruppe liegt der Interaktionsterm bei einem signifikanten p = 0,0169 (s. Tabelle 4-556). Bei Betrachtung weiterer Operationalisierungen zur Wirksamkeit lässt sich allerdings kein konsistenter Effekt erkennen. Lediglich die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der *DBPCFC* in der Erdnuss-Provokation ist mit einem Interaktionsterm von p < 0,0001 in den beiden Regionen signifikant unterschiedlich. Hier lassen sich die Behandlungsunterschiede vermutlich auf die ggf. unterschiedlichen Behandlungspraktiken der Ärzte in Nordamerika und Europa zurückführen. Bei Betrachtung der Ergebnisse zur Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Studie lässt sich kein signifikanter regionaler Unterschied erkennen (p = 0,6377).

In der Gesamtschau deuten die Daten auf kein konsistent besseres Wirksamkeits- und / oder Sicherheitsprofil für nordamerikanische bzw. europäische Probanden hin. Obwohl die Häufigkeit der Erdnussallergie in den USA im Vergleich zu Europa bzw. Deutschland als höher eingeschätzt wird, kann die generelle Natur der Krankheit mit großer Wahrscheinlichkeit als weitestgehend unabhängig von regionalen Unterschieden angesehen werden (128-131, 167, 168).

Nachbeobachtung (Teilnahme an der Folgestudie ARC004: ja; nein), *nur für Studie ARC003 anwendbar*

Eine Teilgruppe der Studie ARC003 wurde in der Folgestudie ARC004 weiter behandelt, um Aussagen über Langzeiteffekte bis zu 2 Jahren treffen zu können. Der Anteil Patienten, der in ARC004 weiter behandelt wurde, wurde als Subgruppe in ARC003 analysiert, um eine Heterogenität hinsichtlich der Studienpopulation von ARC004 zu untersuchen.

Von 372 Probanden der AR101-Gruppe in der Studie ARC003 wurden insgesamt 259 Probanden in der Studie ARC004 weiter beobachtet. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil bei 105 von 124 Probanden. Für die daraus resultierende Subgruppenanalyse zu den

„nachbeobachteten Probanden“ ergibt sich für die Placebo-Gruppe damit ein Anteil von nur 19 nicht nachbeobachteten Patienten und damit ein mögliches Verzerrungspotential.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von AR101 in der Gesamtpopulation sind für nahezu alle Endpunkte in der ITT Population von hohem Ausmaße klinisch relevant und statistisch signifikant (s. Tabelle 4-556). Beim durchgeführten Vergleich des Behandlungseffekts in der Gruppe der in der Studie ARC004 weiter beobachteten und nicht in ARC004 weiterbeobachteten Probanden wurden für viele Endpunkte zum Nachweis der Wirksamkeit von AR101 gegenüber „beobachtendes Abwarten“ dazu signifikante Interaktionsterme festgestellt. In der einzelnen Betrachtung der Patientengruppe, die in ARC004 weiter beobachtet wurde, waren diese beträchtlichen Wirksamkeitseffekte nochmals verstärkt.

Der desensibilisierende Effekt von AR101 nimmt im Laufe der Therapie kontinuierlich zu. Alle „nachbeobachteten Patienten“ in der Subgruppenanalyse mussten per Definition die Studie ARC003 abgeschlossen haben, um in der Studie ARC004 weiterbehandelt zu werden. Demzufolge waren alle Probanden mit Therapieabbrüchen formal in die Gruppe „nicht nachbeobachteter Patienten“ eingeteilt. Es ergibt sich demnach ein statistisches Ungleichgewicht in der Randomisierung. Die Ergebnisse der Gruppe nachbeobachteter Probanden kann daher als Annäherung an die Completer-Population gesehen werden. Es ergibt sich insgesamt ein deutlich verbesserter Effekt für die Patienten, die möglichst lange mit AR101 behandelt wurden. Dieses Phänomen entspricht einer typischen Allergenimmuntherapie, bei welcher sich der Desensibilisierungseffekt im Laufe der Behandlung einstellt. So ergibt sich in der Gesamtschau der Therapie ein überwiegender Nutzen im Sinne einer signifikanten Verbesserung des Gesundheitszustands und eines bedeutsamen Zugewinns an Kontrolle und Schutz, welcher das insbesondere in der frühen Behandlungsphase erhöhte Risiko möglicher behandlungsbedingter allergischer Reaktionen überwiegt.

Es lässt sich auf Basis der Analyse keine für eine Behandlungsentscheidung relevante unterschiedliche Wirksamkeit oder Sicherheit von AR101 hinsichtlich einer definiert abgrenzbaren Patientenpopulation feststellen.

Komorbidität: Asthma (ja; nein)

In den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien wurde die Subgruppeanalyse für Kinder mit Asthma in den Studien ARC003 und ARC010 a priori definiert, für das Dossier allerdings für alle Studien durchgeführt. Probanden mit schwerem und unkontrolliertem Asthma wurden nicht in die AR101-Studien eingeschlossen. Sie sind kontraindiziert für die Behandlung für eine Behandlung mit AR101.

Kofaktoren und Komorbiditäten wie Asthma können a) den Schwellenwert der symptom-auslösenden Dosis herabsetzen, b) die Schwere der Symptome bei gleichbleibender Dosis verschlimmern und/oder c) eine bereits erworbene Toleranz wieder abschwächen (9, 95, 96). In den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien konnte dennoch kein signifikanter und konsistenter Behandlungsunterschied durch AR101 festgestellt werden (s. Tabelle 4-556). Lediglich in vereinzelten Operationalisierungen und in

einzelnen Studien des Studienprogramms konnten statistisch signifikante Interaktionsterme beobachtet werden. Diese werden als nicht aussagekräftig für einen klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied von AR101 für Patienten mit Asthma angesehen. Insbesondere in Bezug auf ein vermeintlich nachteiliges Sicherheitsprofil konnte für Probanden mit Asthma kein Behandlungsunterschied zu Nicht-Asthmatikern festgestellt werden. Es ergeben sich somit keine Hinweise auf eine Asthma abhängige unterschiedliche Wirksamkeit und / oder Sicherheit einer Behandlung mit AR101.

Gesamtschau

In der Betrachtung der Ergebnisse aller genannten Subgruppenanalysen lässt sich keine distinkte Subgruppe mit einem konsistent besseren oder benachteiligten Wirksamkeits- und / oder Sicherheitsprofil erkennen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse erlauben demnach keine evidenzgestützte Aussage über einen signifikanten und relevanten Behandlungsunterschied. Alle Patientengruppen sprechen auf eine Behandlung mit AR101 an und es existiert auf Basis der durchgeführten Analysen keine abgegrenzte Subgruppe, die nicht von einer Behandlung mit AR101 im Sinne einer überzeugenden und bedeutsamen Wirksamkeit gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ profitiert.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-3769: Studien und Untersuchungen, die in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurden

Studie	Weitere Bezeichnung	verfügbare Quellen
ARC003	PALISADE	Studienreport (4) Studienregistereinträge: (110, 111)
ARC004	-	Studienreport (7) Studienregistereinträge: (112, 113)
ARC010	ARTEMIS	Studienreport (5) Studienregistereinträge: (115, 116)
ARC007	RAMSES	Studienreport (6) Studienregistereinträge: (114)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*

- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3770: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 0.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-3771: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3772: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-3773: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-3774: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-3775: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3776: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3777: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-3778: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3779: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3780: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzstufe

Die klinische Evidenz der Wirksamkeit und Sicherheit von AR101 basiert auf einem umfassenden klinischen Studienprogramm mit über 1000 Patienten mit Erdnussallergie aus Nordamerika und Europa. Es besteht aus insgesamt 10 Studien der Phasen 2 (2x) und 3 (8x), darunter 4 RCTs in der angestrebten Indikation und 4 offenen Folgestudien. Es ist das größte und umfangreichste Studienprogramm, das bisher auf dem Gebiet der Erdnussallergie durchgeführt wurde.

Als für die Nutzenbewertung relevant gemäß §35a SGB V wurden die randomisierten, kontrollierten Phase 3-Studien ARC003, ARC007 und ARC010 sowie ARC004 als Folgestudie von ARC003 zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 (Palforzia®)

gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT „beobachtendes Abwarten“ ausgewählt. Damit wurden vier hochrelevante Studien der besten verfügbaren Evidenzstufe vorgelegt. Die Studien zur Intervention mit AR101 wurden gemäß adäquater Einschlusskriterien anhand der Methodik des G-BA selektiert und entsprechen geeigneter Evidenz für die Population von Kindern mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 - 17 Jahren. Darüber hinaus erfüllen die Studien die vom G-BA in vorherigen Beratungsgesprächen gestellten Anfragen zur Selektion und Eignung einzuschließender Studien etwa in Hinblick auf Studiendauer und Langzeitergebnissen (1, 2).

Studienqualität

ARC003, ARC007 und ARC010 sind randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase 3-Studien der höchsten Evidenzstufe aus Nordamerika und Europa. Die methodische Qualität der Studien wurde gemäß G-BA Vorlagen anhand des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E) überprüft und für hoch bewertet. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Alle Endpunkte wurden entsprechend objektiver und in der klinischen Praxis etablierter Methoden erhoben und gemäß dem Intention-to-treat (ITT-)Prinzip ausgewertet. Die Darstellung von Sensitivitätsanalysen bestätigt zudem die Robustheit der Ergebnisse. Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die eine Verzerrung der Ergebnisse vermuten lassen. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. Das Verzerrungspotential wird daher per se als hoch eingestuft. Alle Endpunkte wurden dennoch entsprechend objektiver und in der klinischen Praxis etablierter Methoden erhoben. Insbesondere die Desensibilisierung gegen Erdnuss wurde analog zu allen zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien mittels einer doppelt-verblindeten, Placebo-kontrollierten Nahrungsmittelprovokation, einer *DBPCFC*, untersucht. Eine *DBPCFC* ist der etablierte Goldstandard zur Imitation einer Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen: Placebo-kontrolliert und für alle Teilnehmer und Prüfer verblindet. Daher wird das Verzerrungspotential trotz des unverblindeten Studiendesigns von ARC004 hinsichtlich des individuellen Endpunkts Desensibilisierung gegen Erdnuss als niedrig eingeschätzt.

In der Gesamtschau ergibt sich für die zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien damit eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Validität der Endpunkte

Die Validität der im vorgelegten Nutzendossier dargestellten Endpunkte ist als hoch einzuschätzen.

Der Endpunkt *Desensibilisierung gegen Erdnuss* wird in den für die Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studien anhand der Tolerierung einer klinisch relevanten Dosis Erdnussprotein in einer *DBPCFC*, dem etablierten und vom G-BA und CHMP in

Beratungsgesprächen akzeptierten Goldstandard zur Imitation einer Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen und zur Quantifizierung des Niveaus der Desensibilisierung untersucht (1, 2, 11). Die Durchführung erfolgt grundsätzlich doppelt verblindet, weder der Patient noch der Prüfarzt weiß, ob es sich um tatsächliches Erdnuss-Allergen oder geschmacklich maskiertes Placebo handelt. Die doppelt-verblindete Beurteilung der Symptome auf Basis einer objektiven Einschätzung des Arztes und einer subjektiven Einschätzung des Patienten stellt eine adäquate patientenrelevante Erhebung dar. Sie erlaubt daher die Erhebung patientenrelevanter Symptome in Reaktion auf Erdnuss-Exposition und bestimmt das individuelle Niveau der Desensibilisierung (1, 2, 11). Dieses Niveau wurde zunächst zu Beginn der Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien ARC003 und ARC010 bestimmt: Alle Probanden mussten in der *DBPCFC* gemäß Einschlusskriterien bis zu einer bestimmten niedrigen Dosis Erdnussprotein dosislimitierende (=nicht tolerierte) Symptome entwickeln. Nach Studienende durchliefen die Probanden diese Testung erneut. Die Fachliteratur weist auf eine klinisch relevante Toleranzschwelle von 100 mg Erdnussprotein hin (13-16), PEI und CHMP sehen 1000 mg Erdnussprotein als angemessen an (11, 12, 47). Das Erreichen beider Schwellenwerte wurden daher in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien untersucht und adäquat mit einer DBPCFC erhoben.

Die *Reduktion der Symptomschwere* wurde mittels *DBPCFC* erhoben, dem etablierten Goldstandard zur Imitation einer Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen. Eine detaillierte Beschreibung der *DBPCFC* findet sich bei der Beschreibung des Endpunktes „Desensibilisierung gegen Erdnuss“. In allen getesteten Dosierungen an Erdnussprotein der Screening- und Exit-*DBPCFC* wurde der Schweregrad aller auftretenden Symptome in den Systemorganklassen Haut, respiratorischer Trakt, Gastrointestinaltrakt und kardiovaskulär/neurologisch erfasst. Die Patientenrelevanz dieser allergischen Symptome für Patienten mit Erdnussallergie wurde vom G-BA in den Beratungsgesprächen 2016 und 2020 bestätigt (1, 2). Die Einstufung der Schweregrade erfolgte dabei nach den in der Wissenschaft etablierten PRACTical ALLergy (PRACTALL, Verbund EAACI und AAAAI) Leitlinien (2, 8). Auf Basis aller beobachteten Symptome konnte eine maximale Symptomschwere insgesamt sowie in der jeweiligen Systemorganklasse bei jeder einzelnen Dosis sowie für die gesamte *DBPCFC* ermittelt werden.

Die *Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Nahrungsmittelexposition* wurde ebenfalls mittels *DBPCFC* erhoben. Im Beratungsgespräch 2020 erklärte der G-BA sowohl Symptomreduktion als auch das Erreichen von Symptomfreiheit als patientenrelevant (2). Da zu Beginn aller zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien zur Wirksamkeit kein Studienteilnehmer die Simulation einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss symptomfrei überstand, stellt eine symptomfreie *DBPCFC* für alle Patienten einen patientenrelevanten Unterschied im Vergleich zur Situation vor der Behandlung dar.

Bei Patienten mit Erdnussallergie können bei Kontakt mit Erdnuss anaphylaktische Reaktionen auftreten. Diese anaphylaktischen Reaktionen können lebensbedrohlich sein und erfordern gemäß AMWF Leitlinie eine Behandlung mit Adrenalin (17). Während der Screening- und Exit-*DBPCFC* wurde Adrenalin als Notfallmedikation zur Behandlung

etwaiger Symptome nach Ermessen des behandelnden Arztes verwendet. Da das Auftreten milder Symptome oftmals keine Behandlung mit Adrenalin erfordert, ist die Verwendung von Adrenalin ein direkter Indikator für die besondere Schwere der Reaktion (45, 57). Die Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen mit Adrenalin-Autoinjektoren führt zudem aufgrund seiner Invasivität zu einer hohen Bürde für den Patienten und dessen soziales Umfeld. Insbesondere für Kinder konnte zusätzlich zur Angst vor schweren Reaktionen auch gezeigt werden, dass der notwendige Einsatz eines Adrenalin-Autoinjektors trotz Schulung sich negativ auf die Lebensqualität auswirkt (51, 52). Die *Verwendung von Adrenalin in einer Simulation einer versehentlichen Nahrungsmittelexposition* ist daher ein patientenrelevanter Faktor, da er die besondere Schwere der allergischen Reaktion sowie die zusätzliche Belastung des Patienten durch die Verwendung eines Autoinjektors an sich widerspiegelt. Eine Reduktion der Anzahl an notwendigen Behandlungen mit Adrenalin nach versehentlicher Exposition mit dem Allergen ist daher von besonderem Interesse für den Patienten sowie dessen soziales Umfeld und entspricht insbesondere bei Kindern einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität gemäß SGB V § 35b.

Die *Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss* wurde im Laufe der gesamten Studie erhoben. Da alle Patienten innerhalb der zum Nachweis des Nutzens von AR101 herangezogenen Studien eine strenge erdnussvermeidende Diät hielten, spiegelt das Auftreten von allergischen Reaktionen während des Behandlungszeitraums aufgrund von versehentlichem Kontakt mit Erdnuss daher direkt das typische Leben eines Erdnussallergikers wider, bei dem allergische Reaktionen nach Erdnusskontakt trotz Karenz auftreten. Allergische Symptome im Zusammenhang mit Erdnuss als auslösendes Allergen sind vom G-BA als patientenrelevant bestätigt worden (1, 2). Die langfristige Reduktion dieser Inzidenz im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie stellt für Betroffene eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und damit einen direkten patientenrelevanten Nutzen dar.

Eine Reduktion der Häufigkeit lebensbedrohlicher allergischer Reaktionen stellt ein patientenrelevantes Therapieziel für Erdnussallergiker dar. Das *Auftreten eines anaphylaktischen Schocks* als lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktion mit Herz-Kreislauf-Versagen ist daher hochgradig patientenrelevant (1, 2).

AR101 ist das erste zugelassene Medikament, das eine Erdnussallergie im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie kausal behandelt. Das Ziel der Behandlung ist es, einen Zustand der klinisch relevanten Desensibilisierung durch eine *Modulierung des Immunsystems* zu erreichen und aufrechtzuerhalten, um die Häufigkeit und Symptomschwere allergischer Reaktionen zu reduzieren. Allergische Symptome wurden vom G-BA bereits als patientenrelevante krankheitsbedingte Endpunkte bei Erdnussallergie bestätigt (1, 2). Die zugrunde liegenden immunologischen Parameter sowie der Art ihrer Erhebung entsprechen objektiven, adäquaten und in der klinischen Praxis etablierten Standards, und sind somit als geeignet und valide einzuschätzen. Sowohl die Erdnuss-spezifischen IgE und IgG4 Antikörper (26, 61-64) als auch der Pricktest (3, 25, 26, 63) haben eine hohe diagnostische Sensitivität und geben Aufschluss über die Wahrscheinlichkeit für eine positive

Nahrungsmittelprovokation mit Erdnuss. In Bezug auf den Pricktest wurden allergische Reaktionen der Haut vom G-BA in den Beratungsgesprächen 2016 und 2020 bereits als für Erdnussallergiker patientenrelevante krankheitsbedingte Endpunkte bestätigt (1, 2).

Ein wesentliches Therapieziel einer Erdnuss OIT ist die Verbesserung der *Lebensqualität* von Patienten mit Erdnussallergie. Eine Verbesserung der Lebensqualität stellt gemäß SGB V § 35b einen Patientennutzen dar. Die Nahrungsmittel-spezifische Lebensqualität wurde in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien mittels *FAQLQ* untersucht. Dieser Fragebogen stellt ein etabliertes und validiertes Instrument dar, um die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität abzubilden (70-74). Direkt vom Patienten berichtete Lebensqualität gilt gemäß SGB V § 35b als patientenrelevant. Darüber hinaus wurde das wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie mittels *FAIM* erhoben. Dieses Instrument erhebt die vom Kind wahrgenommene Erwartung der Wahrscheinlichkeit einer zufälligen Exposition des Allergens und dessen, was nach dieser zufälligen Exposition passieren wird. Außerdem beinhaltet es Fragen, die die wahrgenommene Schwere der Krankheit widerspiegeln. Der Fragebogen ist umfassend validiert und in der Literatur etabliert (75, 79). Ein wesentliches Therapieziel ist es, den Patienten und dessen sozialem Umfeld durch Desensibilisierung nicht nur vor tatsächlichen Reaktionen zu schützen, sondern auch das eigens wahrgenommene Risiko durch die Erdnussallergie und die daraus resultierende Angst, angesichts der Unvorhersehbarkeit der Reaktion und der Symptomschwere, zu verringern. Eine Verbesserung der Lebensqualität stellt gemäß SGB V § 35b einen Patientennutzen dar.

Die Erfassung von Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit ist integrer Bestandteil aller Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V. Die unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie die unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, wurden innerhalb der unterschiedlichen Behandlungsphasen gemäß internationalen Standards mittels MedDRA CTCAE Kodierung erfasst und, gemäß den Anforderungen des G-BA, je nach Häufigkeit in der untersuchten Population nach Systemorganklasse (SOC) bzw. Preferred Term (PT) ausgewertet und dargestellt. Gleichwohl wird auf die Besonderheit erkrankungsbezogener unerwünschter Ereignisse (siehe nachfolgender Endpunkt) bei der Behandlung einer Erdnussallergie mit einer Immuntherapie verwiesen. Dem Patienten wird das Allergen verabreicht, gegen welches er allergisch ist. Dieses standardmäßige Vorgehen in einer Allergen-Immuntherapie führt dazu, dass insbesondere zu Beginn der Therapie erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse in Form von allergischen Reaktionen auftreten können, die in Frequenz und Intensität im Laufe der Behandlung abnehmen. Diese Ereignisse sind Manifestationen der Grunderkrankung einer Erdnussallergie und sind daher im eigentlichen Sinne Teil der Wirksamkeitsanalyse.

Daraus folgt, dass im Kern lediglich die nicht erkrankungsbezogenen unerwünschten Ereignisse die unerwünschten Ereignisse von Interesse darstellen. Diese wurden daher in separater Form analysiert und im Dossier dargestellt. Damit wird den Vorgaben des G-BA gefolgt, der im Beratungsgespräch 2020 die Notwendigkeit und für diese Behandlung besondere Bedeutung der Darstellung unerwünschter Ereignisse, bei denen erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse nicht miteinbezogen sind, herausstellte (2).

Wie in der aktuellen Dossiervorlage des G-BA vorgegeben, werden die nicht erkrankungsbezogenen unerwünschten Ereignisse im Dossier als Gesamtraten dargestellt.

Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen

In der Gesamtschau ist die Aussagekraft der vorgelegten Evidenz als Nachweis für einen Zusatznutzen auf Studien- und Endpunktebene als hoch einzuschätzen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

AR101 (Palforzia®) ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert. Die Therapie kann bei Patienten, die 18 Jahre und älter sind, weiter fortgeführt werden. Der Markteintritt von AR101 bedeutet für Erdnussallergiker erstmals Zugang zu einer zugelassenen, kausalen Therapie ihrer Erkrankung im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie.

Die Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens von AR101 wird gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT „beobachtendes Abwarten“ vorgenommen. Als für die Nutzenbewertung relevant gemäß §35a SGB V wurden die randomisierten, kontrollierten Phase-3-Studien ARC003, ARC007 und ARC010 sowie ARC004 als Folgestudie ausgewählt. Es wurden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität & Sicherheit berücksichtigt.

Tabelle 4-3781: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien ARC003, ARC004, ARC010 und ARC007 einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt-dimension *Endpunkt* Operationalisierung	**Behandlungseffekt AR101 vs. Placebo: Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)**	**Ausmaß des Zusatz-nutzens**
I. Morbidität		
Desensibilisierung gegen Erdnuss		Beträchtlich
Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (kumulativ 2043 mg)		
ARC003	RR = 20,778 (6,763-63,832) p<0,0001 50,27 % vs. 2,42 %	
+ARC004	Nach 28 W[a]: 74,1 % / Nach 56 W[a]: 80,6 %	
ARC010	RR= 25,083 (3,596-174,968) p<0,0001 58,33 % vs. 2,33 %	
Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein (kumulativ 1043 mg)		
ARC003	RR = 16,667 (7,041-39,449) p<0,0001 67,2 % vs. 4,03 %	
+ARC004	Nach 28 W[a]: 82,1 % / Nach 56 W[a]: 80,6 %	
ARC010	RR = 7,329 (2,862-18,774) p<0,0001 68,18 % vs. 9,3 %	
Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein (kumulativ 443 mg)		
ARC003	RR = 9,5 (5,2298-17,257) p<0,0001 76,61 % vs. 8,06 %	
+ARC004	Nach 28 W[a]: 90,2 % / Nach 56 W[a]: 83,9 %	
ARC010	RR = 4,514 (2,2743-8,9596) p<0,0001 73,48 % vs. 16,28 %	
Tolerieren von 2000 mg Erdnussprotein		
ARC004	Nach 28 W[a]: 44,6 % / Nach 56 W[a]: 67,7 %	
Tolerieren der im Screening nicht tolerierten 100 mg Erdnussprotein		
ARC003	RR = 3,021 (2,2305-4,0911) p<0,0001 77,96 % vs. 25,81 %	
+ARC004	Nach 28 W[a]: 90,2 % / Nach 56 W[a]: 83,9 %	
ARC010	RR = 2,581 (1,6245-4,1007) p<0,0001 78,03 % vs. 30,23 %	

Endpunkt-dimension *Endpunkt* Operationalisierung	**Behandlungseffekt** **AR101 vs. Placebo:** **Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)**	**Ausmaß des Zusatz-nutzens**
Veränderung der maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein (mg) zur Baseline		
ARC003	Hedges' g = 1,557 (1,332-1,782) 621,972 mg (406,923) vs. 57,985 mg (172,302)	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 554,95 mg (617,04) / Nach 56 W[a]: 930,77 mg (462,83)	
ARC010	Hedges' g = 1,468 (1,091-1,845) 634,553 mg (414,647) vs. 85,97 mg (213,312)	
Reduktion der Symptomschwere		Beträchtlich
Maximale Symptomschwere in allen Dosen der Exit-*DBPCFC*		
ARC003	≥ Mild: RR = 0,639 (0,588-0,695), p<0,0001, 62,37 % vs. 97,58 % ≥ Moderat: RR = 0,438 (0,36-0,53), p<0,0001, 30,38 % vs. 69,35 % ≥ Schwer: RR = 0,487 (0,248-0,96), p = 0,0445, 5,11 % vs. 10,48 %	
ARC010	≥ Mild: RR = 0,6439 (0,5672-0,731), p<0,0001, 64,39 % vs. 100 % ≥ Moderat: RR = 0,362 (0,25-0,54), p<0,0001, 22,73 % vs. 62,79 % ≥ Schwer: RR = 0,279 (0,099-0,79), p = 0,0179, 4,55 % vs. 16,28 %	
Maximale Symptomschwere bis 100 mg Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC*		
ARC003	≥ Mild: RR = 0,3486 (0,295-0,412), p<0,0001, 30,65 % vs. 87,9 % ≥ Moderat: RR = 0,361 (0,27-0,48), p<0,0001, 17,74 % vs. 49,19 % ≥ Schwer: RR = 0,867 (0,315-2,38), p = 0,7837, 3,49 % vs. 4,03 %	
ARC010	≥ Mild: RR = 0,386 (0,2972-0,5007, p<0,0001, 34,09 % vs. 88,37 % ≥ Moderat: RR = 0,223 (0,12-0,413), p<0,0001, 9,85 % vs. 44,19 % ≥ Schwer: RR = 0,326 (0,085-1,247), p = 0,1029, 3,03 % vs. 9,3 %	
Veränderung der maximalen Symptomschwere in der ersten nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings zur selben Dosis in der Exit-*DBPCFC* (in Schweregraden 1 bis 3)		
ARC003	Hedges' g = -1,5 (-1,738 - -1,262), p<0,0001 -1,7568 (0,6651) vs. -0,6379 (0,9269)	
ARC010	Hedges' g = -1,07 (-1,51- -0,64), p<0,0001 -1,5243 (0,6545) vs. -0,7586 (0,9124)	
Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition		Beträchtlich
Symptomfreiheit in allen Dosen der *DBPCFC*		
ARC003	RR = 15,5556 (5,0479-47,9357) p<0,0001 37,63 vs. 2,42 %	
+ ARC004[b]	Nach 28 W[a]: 45,5 % / Nach 56 W[a]: 58,1 %	
ARC010	RR = 34,737 (2,19-551,034) p<0,0001 39,39 % vs. 0 %	
Symptomfreiheit bis 100 mg Erdnussprotein in der *DBPCFC*		
ARC003	RR = 5,7333 (3,5504-9,2585) p<0,0001 69,35 % vs. 12,1 %	
ARC010	RR = 4,8321 (2,2788-10,2463) p<0,0001	

Endpunkt-dimension *Endpunkt* Operationalisierung	**Behandlungseffekt AR101 vs. Placebo: Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)**	**Ausmaß des Zusatz-nutzens**
	67,42 % vs. 13,95 %	
***Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC*[c]**		Beträchtlich
ARC003	Screening: RR = 0,718 (0,59-0,87), p = 0,0018, 41,13 % vs. 57,26 % Exit: RR = 0,151 (0,101-0,224), p<0,0001, 7,53 % vs. 50 %	
ARC004	Exit: Nach 28 W[a]: 21,4 % / Nach 56 W[a]: 3,2 %	
ARC010	Screening: RR = 0,945 (0,50-1,78), p = 0,8603, 21,97 % vs. 23,26 % Exit: RR = 0,1396 (0,038-0,516), p = 0,0023, 2,27 % vs. 16,28 %	
Inzidenz allergischer Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss		Nicht quantifizierbar
Anteil Patienten mit mindestens 1 allergischen Reaktion nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen		
ARC003	Gesamt: RR = 0,821 (0,45-1,51), p = 0,5275, 8,60 % vs. 10,48 % Erhaltungsphase: RR = 0,6 (0,22-1,66), p = 0,319, 2,96 % vs. 4,84%	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 6,3 % / Nach 56 W[a]: 19,4 %	
ARC010	Gesamt: RR = 0,65 (0,32-1,34), p = 0,2502, 13,64 % vs. 20,93 % Erhaltungsphase: RR = 0,41 (0,12-1,45), p = 0,226, 3,79 % vs. 9,3%	
ARC007	RR = 0,2493 (0,114-0,543), p = 0,0002, 2,67 % vs. 10,71 %	
Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks		Kein Zusatznutzen
ARC003, ARC004, ARC007, ARC010	In allen herangezogenen Studien erlitt lediglich eine Patientin im Placebo-Arm der Studie ARC003 einen anaphylaktischen Schock. Es wurde kein weiteres UE als Schock erfasst.	
Modulierung des Immunsystems		Beträchtlich
Veränderung der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L		
ARC003	Ende DS: Hedges' g = 0,718 (0,498-0,937), p<0,0001, Gesamt: Hedges' g = -0,062 (-0,289-0,165), p = 0,5936	
+ ARC004	Baseline ARC003: 146,21 (223,798) kAU/L Nach 28 W[a]: 93,5 (153,8) kAU/L / Nach 56 W[a]: 73,08 (127,3) kAU/L	
ARC010	Ende DS: Hedges' g = 0,555 (0,164-0,946), p = 0,0058 Gesamt: Hedges' g = 0,062 (-0,3182-0,4427), p = 0,7508	
ARC007	Ende DS: Hedges' g = 0,872 (0,666-1,079) p<0,0001	
Veränderung der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L		
ARC003	Ende DS: Hedges' g = 1,801 (1,549-2,053), p<0,0001 Gesamt: Hedges' g = 2,049 (1,774-2,325), p<0,0001	
+ ARC004	Ende ARC003: 1,173 (2,093) mgA/L Nach 28 W[a]: 1,119 (0,56) mgA/L / Nach 56 W[a]: 1,22 (0,59) mgA/L	
ARC010	Ende DS: Hedges' g = -0,692 (-1,09- -0,293), p=0,0007 Gesamt: Hedges' g = -1,428 (-1,855- -1,001), p<0,0001	
ARC007	Ende DS: Hedges' g = 2,415 (2,146-2,684), p<0,0001	

Endpunkt-dimension *Endpunkt* Operationalisierung	**Behandlungseffekt AR101 vs. Placebo: Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)**	**Ausmaß des Zusatz-nutzens**
Veränderung des Quaddeldurchmessers im Pricktest in mm		
ARC003	Ende DS: Hedges' g = -0,542 (-0,76- -0,325), p<0,0001 Gesamt: Hedges' g = -0,66 (-0,88- -0,439), p<0,0001	
+ ARC004	Ende ARC003: 11,953 (4,884) mm Nach 28 W[a]: 7,274 (3,347) mm / Nach 56 W[a]: 6,962 (3,137) mm	
ARC010	Ende DS: Hedges' g = n. b. Gesamt: Hedges' g = -0,756 (-1,135- -0,378), p=0,0001	
ARC007	Ende DS: Hedges' g = -0,739 (-0,967- -0,512), p<0,0001	
II. Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität (mittels FAQLQ)		Nicht quantifizierbar
FAQLQ Total Score, Subjects Form 8 - 12 Jahre		
ARC003	Hedges' g = -0,171 (0,509-0,166), p = 0,3233 Anzahl Responder: 46,67 % vs. 50 %, p = 0,6977	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 56,7 % / Nach 56 W[a]: 25 %	
ARC010	Hedges' g = -1,072 (-1,774- -0,369), p = 0,0037 Anzahl Responder: 48,48 % vs. 14,29 %, p = 0,0274	
ARC007	Hedges' g = 0,3519 (0,0315-0,672), p = 0,033 Anzahl Responder: 51,61 % vs. 48,75 %, p = 0,6789	
FAQLQ Total Score, Subjects Form 13 - 17 Jahre		
ARC003	Hedges' g = -0,132 (0,608-0,344), p = 0,5931 Anzahl Responder: 36,92 % vs. 39,13 %, p = 0,8509	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 52,9 % / Nach 56 W[a]: 66,7 %	
ARC010	Hedges' g = -0,444 (-1,2115-0,3231), p = 0,2788 Anzahl Responder: 60 % vs. 27,27 %, p = 0,0704	
ARC007	Hedges' g = 0,327 (-0,101-0,754), p = 0,139 Anzahl Responder: 43,33 % vs. 54,55 %, p = 0,3001	
FAQLQ Total Score, Parents Form 4 - 12 Jahre		
ARC003	Hedges' g = 0,050 (0,207-0,307), p = 0,7064 Anzahl Responder: 32,47 % vs. 28,92 %, p = 0,5589	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 11,1 % / Nach 56 W[a]: 0 %	
ARC010	Hedges' g = -0,222 (-0,68-0,2356), p = 0,3473 Anzahl Responder: 35,56 % vs. 30,77 %, p = 0,6511	
ARC007	Hedges' g = 0,067 (-0,296-0,162), p = 0,567 Anzahl Responder: 32,64 % vs. 33,05 %, p = 0,9407	
FAQLQ Total Score, Parents Form 13 - 17 Jahre		
ARC003	Hedges' g = -0,407 (0,908-0,094), p = 0,1167 Anzahl Responder: 31,67 % vs. 14,29 %, p = 0,1233	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 37,5 % / Nach 56 W[a]: 83,3 %	

Endpunkt-dimension *Endpunkt* Operationalisierung	**Behandlungseffekt AR101 vs. Placebo: Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)**	**Ausmaß des Zusatz-nutzens**
ARC010	Hedges' g = -0,517 (-1,297-0,263), p = 0,215 Anzahl Responder: 34,78 % vs. 45,45 %, p = 0,7094	
ARC007	Hedges' g = 0,2448 (-0,20-0,69), p = 0,288 Anzahl Responder: 32,14 % vs. 30 %, p = 1	
Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie (mittels FAIM)		Nicht quantifizierbar
FAIM Total Score, Subjects Form 8 - 12 Jahre		
ARC003	Hedges' g = -0,242 (0,576-0,091), p = 0,1578 Anzahl Responder: 50,46 % vs. 41,18 %, p = 0,2732	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 45,2 % / Nach 56 W[a]: 55,6 %	
ARC010	Hedges' g = -0,6277 (-1,335-0,08), p = 0,0941 Anzahl Responder: 57,69 % vs. 28,57 %, p = 0,0786	
ARC007	Hedges' g = 0,0243 (-0,295-0,344), p = 0,8825 Anzahl Responder: 44,79 % vs. 41,94 %, p = 0,7238	
FAIM Total Score, Subjects Form 13 - 17 Jahre		
ARC003	Hedges' g = -0,2681 (0,72-0,184), p = 0,2511 Anzahl Responder: 51,43 % vs. 34,62 %, p = 0,1424	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 72,7 % / Nach 56 W[a]: 60 %	
ARC010	Hedges' g = -1,04 (-1,961- -0,118), p = 0,0368 Anzahl Responder: 60 % vs. 12,5 %, p = 0,0228	
ARC007	Hedges' g = -0,057 (-0,496-0,383), p = 0,8029 Anzahl Responder: 42,37 % vs. 43,33 %, p = 0,931	
FAIM Total Score, Parents Form 4 - 12 Jahre		
ARC003	Hedges' g = -0,232 (0,494-0,029), p = 0,0832 Anzahl Responder: 42,86 % vs. 39,74 %, p = 0,6358	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 54,5 % / Nach 56 W[a]: 75 %	
ARC010	Hedges' g = -0,2937 (-0,849-0,262), p = 0,3095 Anzahl Responder: 43,86 % vs. 36,84 %, p = 0,5916	
ARC007	Hedges' g = -0,296 (-0,54- -0,052), p = 0,0181 Anzahl Responder: 45,03 % vs. 29,52 %, p = 0,0104	
FAIM Total Score, Parents Form 13 - 17 Jahre		
ARC003	Hedges' g = -0,403 (0,881 - 0,076), p =0,1039 Anzahl Responder: 43,94 % vs. 30,43 %, p = 0,2558	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 64,7 % / Nach 56 W[a]: 80 %	
ARC010	Hedges' g = -0,578 (-1,46-0,304), p = 0,2277 Anzahl Responder: 38, 98 % vs. 11,11 %, p = 0,1362	
ARC007	Hedges' g = -0,057 (-0,496-0,383), p = 0,8029 Anzahl Responder: 42,37 % vs. 43,33 %, p = 0,931	

Endpunkt-dimension *Endpunkt* Operationalisierung	**Behandlungseffekt** **AR101 vs. Placebo:** **Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)**	**Ausmaß des Zusatz-nutzens**
III. Sicherheit		
UEs, SUEs und UEs, die zum Therapieabbruch führen		Gesamt: Geringerer Nutzen
Unerwünschte Ereignisse (UEs)		Kein größerer Schaden
ARC003	Gesamt: RR = 1,0367 (0,995-1,081), p = 0,0327, 98,7% vs. 95,2% Erhaltungsphase: RR = 0,957 (0,85-1,08), p = 0,48, 72,6% vs.75,8%	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 82,66 % / Nach 56 W[a]: 87,1 %	
ARC010	Gesamt: RR = 1,008 (0,958-1,061), p = 0,571, 98,48 % vs. 97,67 % Erhaltungsphase: RR = 0,967 (0,79-1,19), p = 0,77, 72 % vs. 74,4 %	
ARC007	Gesamt: RR = 1,047 (1,009-1,087), p =0,0034, 99,1 % vs. 94,6 %	
Nicht erkrankungsbezogene UEs[d]		Kein größerer Schaden
ARC003	Gesamt: RR = 0,9797 (0,924-1,039), p = 0,519, 90,86 % vs. 92,74 % Erhaltungsphase: RR = 0,872 (0,77-0,99), p = 0,055, 64% vs. 73,4%	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 74,3 % / Nach 56 W[a]: 77,4 %	
ARC010	Gesamt: RR = 0,915 (0,8493-0,9862), p = 0,12, 89,4% vs. 97,7% Erhaltungsphase: RR = 0,914 (0,73-1,14), p = 0,45, 65,9% vs.72,1%	
ARC007	Gesamt: RR =0,9499 (0,833-0,914), p = 0,1886, 83,6 % vs. 88,1 %	
Schwere UEs (CTCAE ≥ 3)		Kein größerer Schaden
ARC003	Gesamt: RR = 5,333 (0,715-39,806), p = 0,085, 4,3 % vs. 0,81 % Erhaltungsphase: RR = 5,697 (0,33-97,99), p = 0,21, 2,15 % vs. 0 %	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 9,68 % / Nach 56 W[a]: 0 %	
ARC010	Gesamt: RR = 0,9925 (0,041-23,925), p = 1,00, 0,8 % vs. 0 % Erhaltungsphase: RR = n. b., p = n. b., 0 % vs. 0 %	
ARC007	Gesamt: RR = 2,991(0,677-13,212), p = 0,1574, 3,6 % vs. 1,2 %	
Nicht erkrankungsbezogene schwere UEs (CTCAE ≥ 3)[d]		Kein größerer Schaden
ARC003	Gesamt: RR = 2,667 (0,337-21,11), p = 0,462, 2,15 % vs. 0,8 % Erhaltungsphase: RR = 3,01 (0,16-55,63), p = 0,576, 1,08 % vs. 0 %	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 0,9 % / Nach 56 W[a]: 0 %	
ARC010	Gesamt: RR = n. b., p = n. b., 0 % vs. 0 % Erhaltungsphase: RR = n. b., p = n. b., 0 % vs. 0 %	
ARC007	Gesamt: RR = 0,748 (0,126-4,432), p = 1,00, 0,89 % vs. 1,19 %	
Schwerwiegende UEs (SUEs)		Kein größerer Schaden
ARC003	Gesamt: RR = 2,667 (0,337-21,11), p = 0,462, 2,15 % vs. 0,8 % Erhaltungsphase: RR = 1,333 (0,15-11,8), p = 1,0, 1,08 % vs. 0,8 %	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 3,23 % / Nach 56 W[a]: 0 %	
ARC010	Gesamt: RR = 0,163 (0,015-1,1752), p = 0,1498, 0,8 % vs. 4,7 % Erhaltungsphase: RR = n. b., p = n. b., 0 % vs. 0 %	

Endpunkt-dimension *Endpunkt* Operationalisierung	**Behandlungseffekt AR101 vs. Placebo: Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)**	**Ausmaß des Zusatz-nutzens**
ARC007	Gesamt: RR = 0,4985 (0,071-3,508), p = 0,6034, 0,59 % vs. 1,19 %	
Nicht erkrankungsbezogene schwerwiegende UEs (SUEs)[d]		Kein größerer Schaden
ARC003	Gesamt: RR = 1,337 (0,148-12,076), p = 1,00, 1,08 % vs. 0,8 % Erhaltungsphase: RR = 1 (0,105-9,526), p= 1,00, 0,81 % vs. 0,81 %	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 0,9 % / Nach 56 W[a]: 0 %	
ARC010	Gesamt: RR = 0,163 (0,015-1,175), p = 0,1498, 0,8 % vs. 4,7 % Erhaltungsphase: RR = n. b., p = n. b., 0 % vs. 0 %	
ARC007	Gesamt: RR = 0,4985 (0,071-3,508), p = 0,6034, 0,59 % vs. 1,19 %	
UEs, die zum Therapieabbruch führen		Geringerer Nutzen
ARC003	Gesamt: RR = 7,167 (1,76-29,15), p = 0,0008, 11,56 % vs. 1,51 % Erhaltungsphase: RR = 0,99 (0,99-1), p = 0,576, p = 1, 1,1% vs. 0%	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 2,8 % / Nach 56 W[a]: 3,2 %	
ARC010	Gesamt: RR = 3,91 (0,523-29,197), p = 0,191, 9,1 % vs. 2,3 % Erhaltungsphase: RR = n. b., p = n. b., 0 % vs. 0 %	
ARC007	Gesamt: RR = 4,088 (1,646-10,153), p = 0,0007, 12,17 % vs. 2,98 %	
Nicht erkrankungsbezogene UEs, die zum Therapieabbruch führen[d]		Kein größerer Schaden
ARC003	Gesamt: RR = 7,037 (0,415-119,24), p = 0,073, 2,69 % vs. 0 % Erhaltungsphase: RR = 0,0054 (0,041-24,523), p = 1, 0,27 % vs. 0%	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 0,9 % / Nach 56 W[a]: 0 %	
ARC010	Gesamt: RR = 0,977 (0,1044-9,1510), p = 1,00, 2,27 % vs. 2,33 % Erhaltungsphase: RR = n. b., p = n. b., 0 % vs. 0 %	
ARC007	Gesamt: RR = 2,7418 (0,615-12,23), p = 0,2362, 3,26 % vs. 1,19 %	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		Geringerer Nutzen
Hypersensitivität (= allergische Reaktionen)		
ARC003	Gesamt: RR = 1,26 (1,114-1,425), p <0,0001, 87,4 % vs. 69,4 % Erhaltungsphase: RR = 1,17 (0,92-1,5), p = 0,191, 45,4% vs. 38,7 %	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 48,6 % / Nach 56 W[a]: 54,8 %	
ARC010	Gesamt: RR = 1,214 (1,024-1,441), p = 0,0083, 93,2 % vs. 76,7 % Erhaltungsphase: RR = 1,95 (1,14-3,35), p = 0,005, 50 % vs. 25,6 %	
ARC007	Gesamt: RR = 1,223 (1,1139-1,3417), p <0,0001, 91,7 % vs. 75 %	
Anaphylaktische Reaktionen (= systemische allergische Reaktionen)		Geringerer Nutzen
ARC003	Gesamt: RR = 4,4167 (1,63- 11,96), p = 0,0009, 14,3 % vs. 3,2 % Erhaltungsphase: RR = 4,5 (1,086-18,65), p = 0,02, 7,3 % vs. 1,6 % Anaphylaxie[e]: 1 Ereignis AR101vs. 0 Ereignisse in Placebo	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 6,4 % / Nach 56 W[a]: 16,1 % Anaphylaxie[e]: 2 Ereignisse Kohorte 1, 0 Ereignisse Kohorte 3A	
ARC010	Gesamt: RR = 5,2121 (0,71-38,16), p = 0,0752, 12,1 % vs. 2,3 % Erhaltungsphase: RR = 2,61 (0,34-20,25), p = 0,456, 6,1% vs. 2,3 %	

Endpunkt-dimension *Endpunkt* Operationalisierung	**Behandlungseffekt AR101 vs. Placebo: Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)**	**Ausmaß des Zusatz-nutzens**
	Anaphylaxie[e]: 0 Ereignisse AR101 vs. 0 Ereignisse Placebo	
ARC007	Gesamt: RR = 1,921 (0,964-3,828), p = 0,0478, 10,7 % vs. 5,4 % Anaphylaxie[e]: 4 Ereignisse AR101 vs. 0 Ereignisse Placebo	
UE mit gastrointestinalen Symptomen		Geringerer Nutzen
ARC003	Gesamt: RR = 1,237 (1,09-1,4), p = <0,001, 85,8 % vs. 69,4 % Erhaltungsphase: RR = 1,24 (0,95-1,62), p = 0,1, 43% vs. 34,7 %	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 44,0 % / Nach 56 W[a]: 58,1 %	
ARC010	Gesamt: RR = 1,204 (1,01-1,43), p = 0,0105, 92,4 % vs. 76,7 % Erhaltungsphase: RR = 1,63 (1,0-2,65), p = 0,029, 49,2% vs. 30,2 %	
ARC007	Gesamt: RR = 1,537 (1,34-1,763), p <0,0001, 87,8 % vs. 57,1 %	
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen		Nicht quantifizierbar
ARC003	Gesamt: RR = 0,64 (0,4643-0,8867), p = 0,0086, 20,7 % vs. 32,86 % Erhaltungsphase: RR = 0,44 (0,27-0,72), p = 0,001, 8,6% vs. 19,4%	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 13,8 % / Nach 56 W[a]: 22,6 %	
ARC010	Gesamt: RR = 0,652 (0,316-1,342), p = 0,2502, 13,6 % vs. 20,9 % Erhaltungsphase: RR = 0,407 (0,11-1,45), p = 0,226, 3,8% vs. 9,3%	
ARC007	Gesamt: RR = 0,4181 (0,257-0,68), p =0,0003, 7,72 % vs. 18,45 %	
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation nach UE		Geringerer Nutzen
ARC003	Gesamt: RR = 2,167 (1,06-4,434), p = 0,026, 14 % vs. 6,5 % Erhaltungsphase: RR = 2 (0,708-5,652), p = 0,178, 6,5 % vs. 3,2 %	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 6,4 % / Nach 56 W[a]: 12,9 %	
ARC010	Gesamt: RR = 2,932 (0,382-2,483), p = 0,454, 6,8 % vs. 2,3 % Erhaltungsphase: RR = 2,977 (0,164-54,201), p = 0,573, 3,0 % vs. 0 %	
ARC007	Gesamt: RR = 2,0495 (1,013-4,146), p = 0,0386, 10,98 % vs. 5,36 %	
UEs, die zu einer Abweichung der planmäßigen Dosierung führen		Kein größerer Schaden
Unterbrechung der Dosierung aufgrund eines UE		
ARC003	Gesamt: RR = 1,469 (1,095-1,969), p = 0,006, 34,8 % vs. 29,8 % Erhaltungsphase: RR = 1,18 (0,77-1,81), p = 0,438, 21 % vs. 17,7 %	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 28,4 % / Nach 56 W[a]: 25,8 %	
ARC010	Gesamt: RR = 1,201 (0,78-1,851), p = 0,114, 44,7 % vs. 37,2 % Erhaltungsphase: RR = 1,95 (0,81-4,72), p = 0,389, 22,7% vs.11,6%	
ARC007	Gesamt: RR = 1,463 (1,107-1,933), p = 0,0051, 40,1 % vs. 27,4 %	
Reduktion der Dosierung aufgrund eines UE		
ARC003	Gesamt: RR = 2,80 (1,50-5,223), p = 0,0004, 22,6 % vs. 8,1 % Erhaltungsphase: RR = 2,33 (0,71-7,69), p = 0,147, 5,6 % vs. 2,4 %	
+ ARC004	Nach 28 W[a]: 1,8 % / Nach 56 W[a]: 6,5 %	
ARC010	Gesamt: RR = 7,492 (1,043-53,85), p = 0,0124, 17,4 % vs. 2,3 %	

Endpunkt-dimension *Endpunkt* Operationalisierung	**Behandlungseffekt AR101 vs. Placebo: Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)**	**Ausmaß des Zusatz-nutzens**
	Erhaltungsphase: RR = 4,962 (0,289-85,132), p = 0,1962, 5,3 % vs. 0 %	
ARC007	Gesamt: RR = 3,933 (2,016-7,673), p<0,0001, 21,1 % vs. 5,4 %	
Veränderung im Asthmakontrolltest (ACT)		Kein größerer Schaden
ARC003	4 - 11 Jahre: Hedges' g = -0,0804 (-0,4825-0,3218), p = 0,6985 12 - 17 Jahre: Hedges' g = -0,1208 (-0,6687-0,4272), p = 0,6715	
+ ARC004	4 - 11 Jahre Baseline ARC003: 23,213 (1,926) Nach 28 W[a]: 24,105 (2,132) / Nach 56 W[a]: 24 (1,414) 12 - 17 Jahre Baseline ARC003: 23,555 (2,929) Nach 28 W[a]: 24,957 (1,988) / Nach 56 W[a]: 23,4 (4,159)	
ARC010	4 - 11 Jahre: Hedges' g = -0,3836 (-1,2059-0,4386), p = 0,3763 12 - 17 Jahre: Hedges' g = -0,1517 (-1,1962-0,8929, p = 0,7926	
ARC007	4 - 11 Jahre: Hedges' g = -0,1281 (-0,531-0,2749), p = 0,5385 12 - 17 Jahre: Hedges' g = 0,4413 (-0,1013-0,9838), p = 0,1186	

[a] Die Studie ARC004 ist eine einarmige Folgestudie von ARC003. Die Kohorte 1 wurde für 28 Wochen und die Kohorte 3A für 56 Wochen weiter mit AR101 behandelt.

[b] In der Studie ARC004 wurde die *DBPCFC* um eine weitere Dosis von 2000 mg Erdnussprotein bzw. Placebo erweitert (kumulativ 4043 mg). Die Ergebnisse sind daher nur bedingt mit der Studie ARC003 und ARC010 vergleichbar, in welchen die *DBPCFC* mit einer finalen Dosis von 1000 mg Erdnussprotein (kumulativ 2043 mg) beendet wurde.

[c] Es wurde nur die Erdnuss-Provokationstestung in die Erhebung mit einbezogen.

[d] Bei der Analyse unerwünschter Ereignisse wurden nicht erkrankungsbezogene, d. h. nicht allergischer unerwünschte Ereignisse in separater Form analysiert und im Dossier dargestellt. Damit wird den Vorgaben des G-BA gefolgt, der im Beratungsgespräch 2020 die Notwendigkeit und für diese Behandlung besondere Bedeutung der Darstellung unerwünschter Ereignisse, bei denen erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse nicht miteinbezogen sind, herausstellte (2).

[e] Schwere anaphylaktische Reaktionen nach Grad 3 nach Muraro et al. 2014 sind definiert als Anaphylaxie (9, 10). Die übrigen Schweregrade anaphylaktischer Reaktionen entsprechen Grad 1 = mild und Grad 2 = moderat.

DBPCFC: doppelblinde placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation, DS: Dosissteigerungsphase, FAIM: Food Allergy Independent Measure, FAQLQ: Food Allergy Quality of Life Questionnaire, n. b.: nicht berechenbar, RR: relatives Risiko, SD: Standardabweichung, W: Wochen,

Morbidität

Desensibilisierung gegen Erdnuss

Ein zentrales Ziel der kontinuierlichen Behandlung mit AR101 ist es, einen Zustand der klinisch relevanten Desensibilisierung gegen Erdnuss zu erreichen und aufrechtzuerhalten. Zu Beginn der Behandlung lag die durchschnittliche maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Studie ARC003 bei 14,8 mg und in der Studie ARC010 bei 34,0 mg. Das entspricht weit weniger als einer halben Erdnuss mit etwa 100 - 125 mg Erdnussprotein. Nach einem Jahr

Behandlung mit AR101 in der größtenteils nordamerikanischen Studie ARC003 tolerierten 50,27 % der Kinder 1000 mg Erdnussprotein – in der Placebo-Gruppe waren dies knapp 3 % (RR 20,778 [KI 6,763-63,832] p<0,0001). In der europäischen Studie ARC010 lag der Anteil bei 58,33 % (RR= 25,083 (3,596-174,968) p<0,0001). Diese 1000 mg Erdnussprotein entsprechen einer versehentlichen Exposition mit etwa 3 - 4 Erdnüssen im Alltag, kumulativ bereits bis zu 9 Erdnüssen, und damit einer bedeutsamen Anhebung des Desensibilisierungsniveaus mit einem hohen Sicherheitspuffer zu den Mengen Erdnussprotein, die typischerweise bei versehentlichen Expositionen relevant sind. Diese klinisch relevante Toleranzschwelle wurde vom PEI und vom CHMP in wissenschaftlichen Gutachten zum Wirksamkeitsendpunkt (eingeholt vor Beginn der Studie ARC003) als angemessen erachtet (11, 12). Darüber hinaus weist die Literatur darauf hin, dass bereits das Erreichen einer Toleranzschwelle von 100 mg Erdnussprotein das alltägliche Risiko einer allergischen Reaktion für Erdnussallergiker auf klinisch sinnvolle Weise statistisch nahezu komplett reduziert (13-16). In allen über diesen bedeutsamen Schwellen getesteten Dosen Erdnussprotein von 300 mg, 600 mg und 1000 mg wurde das relative Risiko für das erfolgreiche Tolerieren dieser jeweiligen Dosis in der AR101-Gruppe im Vergleich zum Kontrollarm signifikant und erheblich erhöht.

Darüber hinaus verdeutlichen die Ergebnisse der Folgestudie ARC004 die kontinuierlich zunehmende Desensibilisierung über eine einjährige Behandlung hinaus. Es konnte gezeigt werden, dass eine bis zu 2-jährige Behandlung mit AR101 die jeweilige Toleranzschwelle der Betroffenen noch weiter erhöhen kann: Bis zu 66 % der Probanden tolerierten zum Ende der Studie 2000 mg Erdnussprotein, was einer versehentlichen Exposition von etwa 8 - 9 Erdnüssen im Alltag gleichkommt. Kumulativ gesehen nahmen diese Probanden allerdings bereits über 4000 mg Erdnussprotein in ihrer Provokationstestung zu sich.

Die Behandlung mit AR101 führt zu einer bedeutsamen und zweckmäßigen Anhebung des Desensibilisierungsniveaus der Patienten gegenüber Erdnuss-Allergenen. Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Desensibilisierung gegen Erdnuss damit ein beträchtlicher Zusatznutzen durch die Behandlung mit AR101 für betroffene Kinder mit Erdnussallergie.

Reduktion der Symptomschwere

Kinder mit Erdnussallergie leiden unter potenziell schweren allergischen Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss. Diese versehentlichen Expositionen geschehen auch in Deutschland trotz strikter Erdnussvermeidung der Betroffenen. Der Patientennutzen basiert gemäß SGB V § 35b u.a. auf einer Verbesserung des Gesundheitszustands. Daher ist die Reduktion der Symptomschwere ein zentrales Therapieziel, um die Krankheitslast der Betroffenen zu lindern und ihnen gleichzeitig auch die Angst vor schwereren Reaktionen zu nehmen.

Unabhängig von der Symptom-auslösenden Dosis Erdnussprotein haben mit AR101 behandelte Kinder ein signifikant niedrigeres Risiko für einen höheren Symptomschweregrad als die Kinder der Kontrollgruppe. Das relative Risiko für einen moderaten oder schwereren Symptomschweregrad nach versehentlichem Kontakt mit Erdnussallergenen wurde statistisch signifikant um 56 % (ARC003: KI 0,36-0,53, p <0,0001) bzw. 64 % (ARC010: KI 0,24-0,53,

p <0,0001) reduziert. Diese Ergebnisse werden durch die Daten der einzelnen Symptomorganklassen gestützt: In der AR101-Gruppe war der maximale Symptomschweregrad bei allen Patienten in jeder erhobenen Organklasse (respiratorische Symptome, gastrointestinale Symptome, kardiovaskuläre / neurologische Symptome, allergische Reaktionen der Haut) im Vergleich zur Placebo-Gruppe bedeutsam reduziert (s. Tabelle 4-90, Tabelle 4-130). Bei weiterer Behandlung mit AR101 lässt sich zudem eine kontinuierliche Verbesserung des Effekts erkennen: In der ARC003-Nachfolgestudie ARC004 wurde der Anteil Probanden mit höheren Symptomschweregraden weiter deutlich reduziert – und das, obwohl der zugrunde liegende verblindete Provokationstest hier im Vergleich mit einer zusätzlichen finalen Dosis von 2000 mg Erdnussprotein durchgeführt wurde. Dieses zeigte sich ebenfalls sowohl für die gesamte Provokationstestung als auch unter Betrachtung aller Dosen bis 100 mg (Tabelle 4-108, Tabelle 4-148).

Neben der dosisunabhängigen, generellen Reduktion der Symptomschwere konnte im Studienprogramm von AR101 auch eine dosisabhängige Reduktion der Symptomschwere demonstriert werden. Zu Beginn der Studie mussten alle Probanden gemäß Einschlusskriterien dosislimitierende, d. h. nicht mehr als toleriert eingestufte allergische Symptome nach Kontakt mit einer definierten Dosis Erdnussprotein entwickeln. Diese individuell unterschiedliche Dosis wurde zu Studienende im Rahmen der Exit-*DBPCFC* nochmals getestet. Zum Ende der Studien ARC003 und ARC010 zeigten fast keine der mit AR101 behandelten Probanden bei dieser erneuten Testung Symptome: 95 % der behandelten Probanden in ARC003 bzw. 72 % der behandelten Probanden in ARC010. In der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Anteil bei 33 % in ARC003 bzw. 32,6 % in ARC010 (ARC003: Hedges‘ g -1,5,[KI -1,738- -1,262], p<0,0001; ARC010: -1,07,[KI -1,51 - -0,64], p<0,0001).

Eine Behandlung mit AR101 führt demnach zu einer beträchtlichen Reduktion der Symptomschwere allergischer Reaktion nach Kontakt mit Erdnussallergenen – unabhängig von der Menge an Erdnussprotein. Die Therapie bedeutet daher eine signifikante Verbesserung des Gesundheitszustands unter Erdnussallergie leidender Kinder und Jugendliche. Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Reduktion der Symptomschwere damit ein beträchtlicher Zusatznutzen von AR101 für betroffene Kinder mit Erdnussallergie.

Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition

Derzeit existiert keine kausale Therapie für Patienten mit Erdnussallergie: Versehentliche Expositionen mit Erdnuss-Allergenen mit potenziell schweren allergischen Reaktionen treten im Alltag trotz Erdnussvermeidung auf. Daher ist es für Erdnussallergiker von zentraler Bedeutung, nach Kontakt mit Erdnuss-Allergenen bei einer derartigen Situation symptomfrei zu bleiben. Auf diese Weise wird nicht nur die Krankheitslast reduziert, sondern auch die Angst vor lebensbedrohlichen Reaktionen kann gelindert werden.

Nach etwa einem Jahr Behandlung in der Studie ARC003 bzw. nach 9 Monaten Behandlung in der Studie ARC010 war das relative Risiko, d. h. die Wahrscheinlichkeit auf Symptomfreiheit bei einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss um das 15,56-fache (KI:

5,0479-47,9357, p<0,0001) bzw. 34,737-fache (KI: 2,19-551,034, p<0,0001) erhöht. Das entspricht einer patientenrelevanten und deutlichen Verbesserung des Gesundheitszustands der betroffenen Kinder. Zu Studienbeginn mussten alle Probanden bei diesem Test bei spätestens der 100 mg bzw. der 300 mg Dosis Erdnussprotein dosislimitierende (= als nicht toleriert erachtete) Symptome entwickeln. Nach Ende der Studie zeigten 37,63 % der mit AR101 behandelten Kinder in ARC003 und 39,39 % in ARC010 bei nun 1000 mg Erdnussprotein keine Symptome mehr. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil bei 2,42 % bzw. 0 %.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe gewährt eine Behandlung mit AR101 eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit, einen versehentlichen Kontakt mit Erdnuss-Allergenen symptomfrei zu überstehen. Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition ein beträchtlicher Zusatznutzen von AR101.

Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks

Im Jahr 2016 und 2020 bestimmte der G-BA explizit das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks als patientenrelevant (1). Daher sollte die Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks separat dargestellt werden. In allen herangezogenen Studien erlitt lediglich eine Patientin im Placebo-Arm der Studie ARC003 einen anaphylaktischen Schock. Es wurde kein weiteres UE als Schock erfasst. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt auf einen höheren oder geringeren Nutzen für AR1010.

Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC

Der derzeitige Versorgungsstandard für Erdnussallergiker besteht aus strikter Erdnussvermeidung sowie das Mitführen eines Adrenalin-Autoinjektors zur Behandlung von allergischen Reaktionen, welche nach versehentlicher Exposition mit Erdnussallergenen im Alltag auftreten. Adrenalin wird insbesondere bei schwereren allergischen Symptomen eingesetzt und führt häufig zu einer Hospitalisierung (17). Neben der Krankheitslast durch potenziell schwere und lebensbedrohliche allergische Reaktionen per se, stellt die notwendige Verwendung von Adrenalin (sowie das Mitführen und die Verwendung des Adrenalin-Pens) allerdings oft eine zusätzliche Belastung für die betroffenen Kinder und deren Eltern bzw. Aufsichtspersonen und Lehrern dar (18). Eine Reduktion an notwendiger Verabreichung von Adrenalin als Notfallmedikation entspricht demnach einem patientenrelevanten Therapieziel.

Über alle relevanten Studien hinweg konnte der Anteil an Probanden, die bei einer Simulation einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss mit Adrenalin behandelt werden müssen, in der AR101-Gruppe deutlich reduziert werden. Das relative Risiko, bei einer derartigen Situation mit Adrenalin als Notfallmedikation behandelt werden zu müssen, wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe in den RCT ARC003 und ARC010 um etwa 85 % reduziert (ARC003: RR 0,1505, [KI 0,1012 - 0,2240], <0,0001; ARC010: RR 0,1396, [KI 0,0377 - 0,5164], p=0,0023). Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der *DBPCFC* ein beträchtlicher Zusatznutzen von AR101.

Inzidenz allergischer Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss

In allen zur Bewertung des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien hielten die Probanden eine strikte erdnussvermeidende Diät. Der Endpunkt Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss bildet demnach den Alltag eines Patienten mit Erdnussallergie ab, in welchem versehentliche Expositionen mit Erdnuss-Allergenen trotz strikter Erdnuss-Karenz auftreten und zu potenziell lebensbedrohlichen allergischen Reaktionen führen können. Durch zunehmende Desensibilisierung im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie wird eine derartige versehentliche Exposition nicht mehr als solche wahrgenommen, da sich keine Symptome manifestieren.

Da der desensibilisierende Effekt der Behandlung mit AR101 im Verlauf der Therapie weiter zunimmt, war zu erwarten, dass sich der Anteil an Probanden mit mindestens einer allergischen Reaktion nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen von der frühen Phase der Dosissteigerung bis zur späten Erhaltungsphase weiter reduziert. Diese Entwicklung lässt sich in den verblindeten und kontrollierten Studien durch eine numerische Überlegenheit der mit AR101-behandelten Probanden nachweisen. Bei Betrachtung der gesamten Studiendauer von einem Jahr in der Studie ARC003 lag der entsprechende Anteil Probanden in der Placebo-Gruppe bei 10,48 % und in der AR101-Gruppe bei 8,6 %, d. h. um etwa 20 % niedriger. Bei alleiniger Betrachtung der Erhaltungsphase liegt der Anteil in der Placebo-Gruppe bei 4,84 % und in der AR101-Gruppe bei 2,96 %, d. h. etwa 40 % niedriger (RR = 0,6, [KI 0,22-1,66], p = 0,319). Die Ergebnisse der Studie ARC010 unterstützen diesen Behandlungseffekt von AR101. Bei Betrachtung der gesamten Studiendauer von etwa 9 Monaten lag der Anteil an Probanden mit mindestens einer allergischen Reaktion nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss in der Placebo-Gruppe bei 20,93 % und in der AR101-Gruppe bei 13,64 %, d. h. etwa um 35 % reduziert. Bei alleiniger Betrachtung der 3-monatigen Erhaltungsphase lag der entsprechende Anteil in der Placebo-Gruppe bei 9,3 % und in der AR101-Gruppe bei 3,79 %, d. h. etwa um 60 % reduziert (RR = 0,41, [KI 0,12-1,45), p = 0,226). Demnach ist insbesondere in der Erhaltungstherapie als späte Studienphase der desensibilisierende Effekt von AR101 bereits durch eine numerische Überlegenheit deutlich erkennbar.

Da bei einer Allergen-Immuntherapie ein besonderer Fokus auf der Erhaltungstherapie liegt, ergibt sich für den Endpunkt Inzidenz allergischer Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss ein Zusatznutzen für betroffene Kinder durch die Behandlung mit AR101 im Vergleich zu „beobachtendem Abwarten“. Dieser Zusatznutzen ist allerdings nicht quantifizierbar, da die Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Modulierung des Immunsystems

AR101 ist das erste zugelassene Arzneimittel, dass eine Erdnussallergie im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie kausal behandelt. Die Therapie zielt auf eine Reduktion der Sensibilisierung durch eine Modulierung des Immunsystems ab, um die Häufigkeit und Symptomschwere allergischer Reaktionen zu reduzieren und die Betroffenen vor diesen zu schützen. Das Niveau der (De-)Sensibilisierung bzw. das Ansprechen auf die Therapie wird

mittels Konzentration an Erdnuss-spezifischen IgE- oder IgG4-Antikörpern oder einem Hautpricktest erfasst.

In allen zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien konnte die für eine wirksame Allergen-Immuntherapie typische Entwicklung der jeweiligen Parameter beobachtet werden.

Die Erdnuss-spezifische IgE-Konzentration stieg bei Probanden der AR101-Gruppe zunächst bis zum Ende der Dosissteigerung an und fiel dann aufgrund der kontinuierlich zunehmenden Desensibilisierung durch die Behandlung mit AR101 wieder ab. Die IgG4-Konzentration stieg über alle Phasen hinweg von 0,6 - 1,6 mgA/mL auf etwa 5 - 11 mgA/L zu Studienende an. In der Placebo-Gruppe konnte keine Änderung beobachtet werden. Diese Zunahme der IgG4-Werte im Laufe der Behandlungsphasen zusammen mit der langfristigen Abnahme der IgE-Konzentration im AR101-Arm zeigen auf, dass eine erfolgreiche Desensibilisierung gegen Erdnuss durch die Behandlung mit AR101 stattfand (19-24). In der Placebo-Gruppe waren diese Entwicklungen nicht beobachtbar. Darüber hinaus demonstrierten alle immunologischen Parameter bei einer weiterführenden Behandlung mit AR101 bis zu 24 Monaten in der Studie ARC004 die fortschreitende bzw. mindestens erhaltende Desensibilisierung des Patienten. Während etwa die Konzentration an Erdnuss-spezifischen IgE Antikörpern in der AR101-Gruppe nach dem ersten Jahr in Studie ARC003 ungefähr wieder auf dem Niveau der Ausgangswerte lag (etwa 190 kAU/L), fielen diese bei weiterer Behandlung in Studie ARC004 unter 100 kAU/L.

Eine bedeutsame Desensibilisierung konnte ebenfalls durch den Pricktest nachgewiesen werden. Dieser stellt eine epikutane Provokationstestung der Haut dar und erlaubt eine Einschätzung des Ausmaßes der allergischen Reaktion des Probanden über den Quaddeldurchmesser. Dieser lag in allen zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien zu Beginn bei etwa 10 - 12 mm. Während die Werte der Placebo-Gruppe sich bis zum Ende der Studie nur marginal veränderten, wurde der Quaddeldurchmesser der Probanden in der AR101-Gruppe zu Studienende statistisch signifikant auf etwa 7 mm reduziert (ARC003: 7,4 mm, Hedges‘ g = -0,66 [KI -0,88- -0,439], p<0,0001, ARC010: 6,86 mm, Hedges‘ g = -0,756, [KI -1,135- -0,378], p<0,0001). Ein Großteil der Literatur deutet darauf hin, dass ein Patient mit einem Quaddeldurchmesser im Pricktest von ≥ 8 mm mit einer 95%igen Wahrscheinlichkeit in einer Nahrungsmittelprovokation auf Erdnuss positiv reagieren würde (25, 26). Zum Ende der Studien lagen demnach viele Probanden unter diesem relevanten Schwellenwert. Die Modulation des Immunsystems manifestiert sich hier durch eine geringer ausgeprägte allergische Reaktion der Haut bei Kontakt mit Erdnuss-Allergenen.

Die erfolgreiche und bedeutsame Desensibilisierung der Probanden durch die Behandlung mit AR101 konnte in allen herangezogenen Studien durch eine Modulierung des Immunsystems in allen immunologischen Parametern sowie bei einer epikutanen Provokationstestung demonstriert werden. Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Modulierung des Immunsystems demnach ein beträchtlicher Zusatznutzen von AR101 für die betroffenen Kinder.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Last der strikten Erdnussvermeidung und die ständige Angst vor systemischen Reaktionen beeinträchtigen die Lebensqualität von Erdnussallergikern und Angehörigen erheblich (27). Erdnussallergiker müssen zudem ständig auf schwere Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnüssen vorbereitet sein, wodurch ein Großteil der Patienten mit Erdnussallergie und deren Familien regelmäßig unter Ängsten leidet (18, 28-34). Ein wesentliches Therapieziel einer Erdnuss Allergen-Immuntherapie ist daher die Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit Erdnussallergie. Gleichzeitig ist es allerdings von Bedeutung, dass sich die Lebensqualität im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie nicht verschlechtert: Die Betroffenen werden mit einem Medikament behandelt, gegen welches sie allergisch sind. Dieses etablierte Vorgehen in einer Allergen-Immuntherapie führt dazu, dass insbesondere zu Beginn der Therapie erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse in Form von allergischen Reaktionen auftreten können, die zwar in Frequenz und Intensität im Laufe der Behandlung abnehmen, allerdings einen negativen Effekt auf die Lebensqualität haben können.

Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in klinischen Studien zur Erdnussallergie ist allerdings mit einigen Schwierigkeiten verbunden. Die Erdnussallergie (sowie andere Nahrungsmittelallergien) ist insofern einzigartig, dass es sich um eine weitgehend asymptomatische Erkrankung handelt, die nur bei Allergen-Exposition des Patienten verheerende und lebensbedrohliche Folgen haben kann. Die Lebensqualität der Betroffenen wird hier nicht durch tägliche Symptome bestimmt, die eine direkte Wahrnehmung von Veränderungen des Gesundheitszustands durch die Patienten ermöglichen würden, sondern vielmehr durch die Wahrnehmung des Patienten in Bezug auf das für ihn oder sie empfundene bestehende Risiko des Auftretens einer Anaphylaxie nach Allergenkontakt.

Aus diesem Grund sind bei Studien während der verblindeten Phase keine signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität der Patienten durch die Behandlung zu erwarten, da die Patienten hinsichtlich ihres Desensibilisierungsniveaus und damit ihres Anaphylaxierisikos verblindet sind. Ein signifikant positiver Effekt auf die Lebensqualität ist demnach erst zu erwarten, wenn die Betroffenen etwa durch einen Provokationstest oder durch Entblindung eine für sie empfundene Desensibilisierung erleben. Dies lässt sich durch den Vergleich verblindeter und offener klinischer Studien zu oralen Immuntherapien in der Literatur belegen, in welcher sich das Muster einer bedeutenden Verbesserung der Lebensqualität in verblindeten Studien erst nach Entblindung beobachten ließ (35, 36). Im Gegensatz dazu wurden in einer kürzlich durchgeführten offenen kontrollierten OIT Studie signifikante Verbesserungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bereits zum Start der Erhaltungsphase, d. h. in einem früheren Stadium der Behandlung gemessen – mit anhaltenden Verbesserungen im Rahmen der weiteren Erhaltungstherapie(37). Eine offenes Studiendesign entspricht hier eher der klinischen Realität. Aus den genannten Gründen ist davon auszugehen, dass es im Rahmen einer verblindeten OIT Studie zu Erdnussallergie

aufgrund des Maskierungseffekts zu geringeren berichteten positiven Effekten hinsichtlich der Lebensqualität kommen kann, als in einem realen Behandlungskontext zu erwarten wäre.

In den zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien wurde die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität sowie das wahrgenommene Risiko durch die eigene Nahrungsmittelallergie zu Studienbeginn und Studienende erhoben. Da beide Instrumente zu Studienende nur kurz nach der *DBPCFC* und Entblindung erhoben wurden, wurde aus den oben genannten Gründen erwartet, dass es zu geringeren berichteten positiven Effekten kommen würde. Durch die *DBPCFC* wird dem Probanden der Therapieerfolg zwar deutlich vermittelt, allerdings benötigen die Patienten nach ihrer Entblindung Zeit, um sich an ihren neuen desensibilisierten Gesundheitszustand anzupassen und ein entsprechendes Bewusstsein zu entwickeln. Erst dieser Schritt würde zu einem bewussten Anstieg der Lebensqualität führen.

Nach Abschluss der doppelt-verblindeten Phase nach etwa einem Jahr für ARC003, etwa 9 Monaten für ARC010 bzw. 6 Monaten für ARC007 war die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl aus Sicht der betroffenen Kinder (Subjects Form) als auch aus Sicht ihrer Eltern (Parents Form) durch die Behandlung mit AR101 grundsätzlich nicht negativ beeinträchtigt. Darüber hinaus ergaben sich für einige Altersgruppen signifikante Verbesserungen bzw. numerische Überlegenheiten im FAQLQ und FAIM als Anzeichen einer klinisch relevanten langfristigen Verbesserung der Lebensqualität und des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Lebensqualität (Tabelle 4-3781).

FAQLQ

- Probanden 13 - 17 Jahre der Studie ARC003 (Parents Form): Klinisch relevante Verbesserung 31,67 % AR101-Gruppe, 14,29 % Placebo-Gruppe, p = 0,1233
- FAQLQ, Probanden 8 - 12 Jahre der Studie ARC010 (Subjects Form): Klinisch relevante Verbesserung 48,48 % AR101-Gruppe, 14,29 % Placebo-Gruppe, p = 0,0274
- FAQLQ, Probanden 13 - 17 Jahre der Studie ARC010 (Subjects Form): Klinisch relevante Verbesserung 60 % AR101-Gruppe, 27,27 % Placebo-Gruppe, p = 0,0704

FAIM

- FAIM, Probanden 8 - 12 Jahre der Studie ARC010 (Subjects Form): Klinisch relevante Verbesserung 57,69 % AR101-Gruppe, 28,57 % Placebo-Gruppe, p = 0,0786
- FAIM, Probanden 13 - 17 Jahre der Studie ARC010 (Subjects Form): Klinisch relevante Verbesserung 60 % AR101-Gruppe, 12,5 % Placebo-Gruppe, p = 0,0228
- FAIM, Probanden 13 - 17 Jahre der Studie ARC010 (Parents Form): Klinisch relevante Verbesserung 38,89 % AR101-Gruppe, 11,1 % Placebo-Gruppe, p = 0,1362
- FAIM, Probanden 4 - 12 Jahre der Studie ARC007 (Parents Form): Klinisch relevante Verbesserung 45,03 % AR101-Gruppe, 29,52 % Placebo-Gruppe, p = 0,0104

Dieser Trend spiegelt sich in der offenen ARC004 Studie als Verlängerung der Studie ARC003 wider, in welcher die Probanden je nach Kohorte für 1,5 bzw. 2 Jahre behandelt wurden. Hier zeigte sich ein deutlich erhöhter Anteil an Probanden mit einer klinisch

relevanten Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zum Ende der Studie ARC003 nach etwa einem Jahr. Aufgrund des unkontrollierten Designs dieser Folgestudie, lässt sich auf Basis der Daten methodisch allerdings kein Zusatznutzen ableiten.

FAQLQ

- 13 - 17 Jahre (Subjects Form), Anteil AR101-behandelter Probanden mit klinisch relevanter Verbesserung nach 1 Jahr 36,9 %, nach 2 Jahren 66,7 %
- 13 - 17 Jahre (Parents Form), Anteil AR101-behandelter Probanden mit klinisch relevanter Verbesserung nach 1 Jahr 31,67 %, nach 2 Jahren 83,3 %

FAIM

- 13 - 17 Jahre (Subjects Form), Anteil AR101-behandelter Probanden mit klinisch relevanter Verbesserung nach 1 Jahr 51,43 %, nach 2 Jahren 60 %
- 13 - 17 Jahre (Parents Form), Anteil AR101-behandelter Probanden mit klinisch relevanter Verbesserung nach 1 Jahr 43,94 %, nach 2 Jahren 80 %

In der Gesamtschau belegen die Ergebnisse zur Lebensqualität einen Zusatznutzen für Kinder mit Erdnussallergie durch die Behandlung mit AR101 im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine Erdnussallergie ist eine meist lebenslange Erkrankung, wodurch langfristige Daten eine besondere Bedeutung erhalten. Zur Beobachtung einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität benötigen die Patienten Zeit, um sich an ihren neuen desensibilisierten Gesundheitszustand anzupassen und ein entsprechendes Bewusstsein zu entwickeln. In der Gesamtschau belegen die Ergebnisse zur Lebensqualität somit einen Zusatznutzen für AR101 zur Behandlung von Kindern mit Erdnussallergie, dieser ist allerdings auf Basis der Lebensqualität per se nicht quantifizierbar, da die Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die Darstellung von unerwünschten Ereignissen ist Bestandteil aller Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V. Bei einer Allergen-Immuntherapie ist es dabei von entscheidender Bedeutung, zwischen erkrankungsbezogenen und nicht-erkrankungsbezogenen unerwünschten Ereignissen zu unterscheiden. Dem Patienten wird das relevante Allergen verabreicht, gegen welches er allergisch ist. Dieses Vorgehen in einer Allergen-Immuntherapie ist etabliert und wird standardmäßig praktiziert. Die behandelten Patienten sind sich der Situation zu Therapiebeginn bewusst und bereit, eventuelle behandlungsbedingte allergische Reaktionen zu tolerieren, um von einen Gesamtnutzen zu profitieren. Dieser Nutzen im Sinne eines bedeutenden Zugewinns an Kontrolle und Schutz im Alltag überwiegt das natürliche erhöhte Risiko vorhersehbarer behandlungsbedingter allergischer Reaktionen, die in Frequenz und Intensität im Laufe der Behandlung abnehmen. Es ist hierbei entscheidend, zwischen den im Alltag unvorhergesehenen und psychisch enorm belastenden Reaktionen nach

versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergen und den behandlungsbedingten, vorhersehbaren und damit gut beherrschbaren Reaktionen zu differenzieren. Darüber hinaus ist die Erdnussallergie für die meisten Betroffenen eine lebenslange Erkrankung. Es ist daher zwingend notwendig, auf die besondere Bedeutung der anhaltenden Erhaltungsphase hinzuweisen, nachdem die Probanden die 6 - monatige Dosissteigerungsphase erfolgreich abgeschlossen haben.

Die zusammengefassten Ergebnisse zur Sicherheit sind in Tabelle 4-3781 dargestellt.

In der Dosissteigerungsphase war in allen Studien ARC003, ARC010 und ARC007 der Anteil an Probanden mit mindestens einem UE ungeachtet des Schweregrads in der AR101-Gruppe leicht erhöht (ARC003: 98,7 % AR101 vs. 95,2 % Placebo, p = 0,0327; ARC010: 98,48 % AR101 vs. 97,67 % Placebo, p = 0,571; ARC007: 99,1 % AR101 vs. 94,6 % Placebo, p = 0,0034). Die überwiegende Mehrheit dieser unerwünschten Ereignisse war mild und moderat. Zudem nahm der entsprechende Anteil Probanden in der AR101-Gruppe in der Erhaltungsphase ab und war zwischen beiden Gruppen vergleichbar (ARC003: 72,6 % AR101 vs. 75,8 % Placebo, p = 0,48; ARC010: 72 % AR101 vs. 74,4 % Placebo, p = 0,77). Bei Betrachtung der nicht-erkrankungsbezogenen unerwünschten Ereignisse, d. h. nach Ausschluss aller allergischen Reaktionen als Manifestationen der Grunderkrankung zeigte sich kein Behandlungsunterschied zwischen einer Behandlung mit AR101 oder Placebo.

Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten selten auf und konnten gut behandelt werden. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten eines Behandlungsarms, allerdings lag der Anteil für die AR101-Gruppe insbesondere in der Dosissteigerungsphase numerisch etwas höher. In der europäischen Studie ARC010 traten in der Erhaltungsphase keine derartigen schweren oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Darüber hinaus traten keine lebensbedrohlichen oder tödlichen unerwünschten Ereignisse auf (CTCAE Grad 4 oder 5).

Einige Probanden brachen die Studie aufgrund von UEs ab. Die überwiegende Mehrheit der UEs, die zum Studienabbruch führten, trat in der Dosissteigerungsphase auf. Hier lag der Anteil an Probanden mit einem derartigen Ereignis in der AR101-Gruppe signifikant höher als in der Placebo-Gruppe. Für die gesamte Studiendauer ergibt sich damit ein Behandlungseffekt zuungunsten von AR101 (ARC003: RR = 7,167 [KI 1,76-29,15], p = 0,0008, 11,56 % AR101 vs. 1,51 % Placebo; RR = 3,91 [KI 0,523-29,197], p = 0,191, 9,1 % AR101 vs. 2,3 % Placebo; ARC007: RR = 4,088 [KI 1,646-10,153], p = 0,0007, AR101 12,17 % vs. 2,98 % Placebo). Bei alleiniger Betrachtung der Erhaltungsphase zeigt sich kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (ARC003: 1,1 % AR101 vs. 0 % Placebo, ARC010: 0 % in beiden Armen). Im Verlauf der erfolgreichen Desensibilisierung durch AR101 ist das Erreichen der Erhaltungsphase ein zentraler Meilenstein.

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden vor dem Hintergrund der Natur einer Allergen-Immuntherapie Hypersensitivitäts-Reaktionen (=allergische Reaktionen) sowie anaphylaktische Reaktion (=systemische allergische Reaktionen) definiert und erfasst. Im Vergleich der Behandlungsarme war der Anteil Probanden mit mindestens einem als

Hypersensitivität eingestuften unerwünschten Ereignis im AR101-Arm wie aufgrund der Art der Behandlung erwartet erhöht. Das relative Risiko lag in der Studie ARC003 bei 1,26 ([KI 1,114-1,425], p <0,0001, 87,4 % AR101 vs. 69,4 % Placebo) und in der Studie ARC010 bei 1,21 ([KI 1,024-1,441], p = 0,0083, 93,2 % AR101 vs. 76,7 % Placebo). Bei Betrachtung aller vier herangezogenen Studien lag der Anteil an allergischen Reaktionen mit Schweregrad mild oder moderat (CTCAE ≤ 2) bei über 99 %. Ein vergleichbares Bild zeigte sich bei Betrachtung der anaphylaktischen Reaktionen. Im Vergleich der Behandlungsarme war der Anteil Probanden mit mindestens einem als anaphylaktische Reaktion eingestuften unerwünschten Ereignis erhöht. Das relative Risiko lag in der Studie ARC003 bei 4,42 ([KI 1,63-11,96), p = 0,001, 14,5 % AR101 vs. 3,2 % Placebo) und in der Studie ARC010 bei 5,21 ([KI 0,71-38,16], p = 0,0752, 12,1 % AR101 vs. 2,3 % Placebo). Auch hier waren die meisten Reaktionen mild oder moderat, eine schwere systemische allergische Reaktion (=Anaphylaxie) trat nur selten auf. In der gesamten Studie ARC003 trat im AR101-Studienarm mit insgesamt 372 Probanden im Verlauf eines Behandlungsjahres insgesamt bei einem Probanden eine Anaphylaxie auf, in der Studie ARC007 waren es vier Anaphylaxien bei 4 von 337 Probanden. In der offenen ARC003-Folgestudie ARC004 traten in der etwa 6 Monate behandelten Kohorte 1 insgesamt zwei Ereignisse auf, wobei keines als schwerwiegend erachtet wurde. In der europäischen Studie ARC010 trat bei keinem mit AR101-behandelten Patienten eine Anaphylaxie auf.

Bezüglich unerwünschter Ereignisse mit gastrointestinalen Symptomen war der Anteil Probanden mit mindestens einem derartigen Ereignis in der AR101-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht. In den Studien ARC003, ARC010 und ARC007 lag der Anteil an Probanden mit einem derartigen Ereignis in der AR101-Gruppe bei 85,75 %, 92,4 % bzw. 87,8 %, im Placebo Arm bei 69,35 %, 76,7 % bzw. 57,1 %. Bei Betrachtung der Erhaltungsphase als späte Studienphase reduzierte sich der entsprechende Anteil auf 43,01 % bzw. 49,2 % in der AR101-Gruppe und 34,68 % bzw. 30,2 % in der Placebo-Gruppe in den Studien ARC003 und ARC010. In der Studie ARC007 wurde nur die Dosissteigerungsphase untersucht. Unerwünschte Ereignisse mit schweren gastrointestinalen Symptomen traten selten auf. In den Studie ARC003, ARC010 und ARC007 lag der Anteil an schweren Ereignissen bei 0,1 - 0,2 %, die überwiegende Mehrheit aller Ereignisse wurde als mild (etwa 93 - 97 %) und moderat (etwa 3 - 7 %) eingestuft. In der ARC003-Folgestudie ARC004 trat kein schweres unerwünschtes Ereignis mit gastrointestinalen Symptomen auf.

Als weiteres UE von besonderem Interesse wurden während des Behandlungszeitraums alle Expositionen gegenüber Nahrungsmittelallergenen, gegen welche der individuelle Patient allergisch war, sowie eine gegebenenfalls erforderliche Behandlung, erfasst. Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen lag der Anteil Probanden mit mindestens einer versehentlichen Exposition mit Nahrungsmittelallergenen im Placebo-Arm in allen Studien höher als im AR101-Arm. Etwa 8 % - 21 % der mit AR101-behandelten Patienten hatten eine versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen während der gesamten Behandlungsdauer, im Placebo-Arm waren es 19 % - 33 %. Diese Anteile sanken in der Erhaltungsphase (nur Studien ARC003 + ARC010) auf knapp 4 % - 9 % in der AR101-Gruppe und 9 % - 20 % in der Placebo-Gruppe ab. Für die Studie ARC003 und ARC007

ergaben sich statistisch signifikante Behandlungsunterschiede, für die Studie ARC010 lag eine numerische Überlegenheit vor.

Zur weiteren Definierung des Sicherheitsprofils wurden allergische Episoden, die eine Behandlung mit Adrenalin als Notfallmedikation erforderten, ebenfalls als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse erhoben. Die überwiegende Mehrheit aller aufgetretenen allergischen Reaktionen in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien war mild und moderat, nur wenige wurden als schwer eingestuft. Gemäß Leitlinien wird mitunter auch bei nicht schweren allergischen Reaktionen die Verwendung von Adrenalin empfohlen, da sich eine schwerere Reaktion aus einer milden Reaktion heraus entwickeln kann (17). In den herangezogenen Studien war der Anteil an Probanden mit mindestens einem derartigen Ereignis in der AR101-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe leicht erhöht. In der einjährigen Studie ARC003 lag das relative Risiko statistisch signifikant bei 2,167 ([KI 1,06-4,434], p = 0,026, 14 % AR101 vs. 6,5 % Placebo). Bei alleiniger Betrachtung der Erhaltungsphase ergab sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied mehr (RR = 2 [KI 0,708-5,652], p = 0,178, 6,5 % AR101 vs. 3,2 % Placebo). In der europäischen Studie ARC010 lag zudem selbst bei Betrachtung der gesamten Studienphase nur eine numerische Überlegenheit vor (RR = 2,932 [KI 0,382-2,483], p = 0,454, 6,8 % AR101 vs. 2,3 % Placebo).

Bezüglich der gesamten Studienphase ergibt sich bei alleiniger Betrachtung der UEs und UEs von besonderem Interesse auf Basis der insbesondere in der frühen Behandlungsphase häufiger auftretenden erkrankungsbezogenen allergischen Reaktionen in der Gesamtschau ein geringerer Nutzen für die Behandlung mit AR101.

Vor dem Hintergrund der besonderen Natur einer Allergen-Immuntherapie, der Bedeutung der Erhaltungsphase der Behandlung mit AR101 sowie der Differenzierung zwischen den im Alltag unvorhergesehenen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen und den behandlungsbedingten, vorhersehbaren und damit gut beherrschbaren Reaktionen, ist es allerdings zwingend erforderlich, diese Ergebnisse im Gesamtbild zu betrachten.

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der planmäßigen Dosierung führen

Bei Auftreten von unerwünschten Ereignissen konnte nach Ermessen des Prüfarztes vom standardisierten Dosierungsprotokoll abgewichen werden, z. B. durch eine Unterbrechung oder Reduktion der Dosierung des Studienprodukts. Auf diese Weise wird es allen Probanden ermöglicht, die Erhaltungstherapie zu erreichen. Alle Patienten werden zu Beginn der Behandlung geschult und sind bereit, überschaubare Nebenwirkungen zu tolerieren, um einen Gesamtnutzen zu erzielen, auch wenn dies eine individuelle Abweichung der standardmäßigen Dosierung erfordert.

In der Gesamtschau der mit AR101 behandelten Patienten ergab sich, dass in der späten Studienphase, d. h. der Erhaltungstherapie, deutlich weniger Abweichungen der Dosierung notwendig waren als bei Betrachtung der gesamten Studiendauer. Insbesondere zu Beginn sieht das Behandlungsschema von AR101 hohe prozentuale Dosissteigerungen vor: In den

ersten 6 Behandlungswochen in der Dosissteigerungsphase erhöht sich die täglich einzunehmende Dosis planmäßig alle 2 Wochen um bis zu 100 % (38) (z. B. von 40 mg auf 80 mg AR101 von Dosisstufe 5 auf Dosisstufe 6). In der späteren Phase der Dosissteigerung sind diese Erhöhungen deutlich geringer. Das spiegelt sich in den Ergebnissen wider. Bei Betrachtung der gesamten Studiendauer lag das relative Risiko in den Studien ARC003, ARC010 und ARC007 für die AR101-Gruppe etwa in Bezug auf die *Reduktion der Dosierung aufgrund von UE* bei 2,8 [KI 1,501-5,223], 7,5 [KI 1,043-53,851] und 3,9 [KI 2,016-7,673]. Bei alleiniger Betrachtung der Erhaltungstherapie lag das entsprechende relative Risiko deutlich niedriger und war nicht mehr statistisch signifikant.

Der kontinuierliche desensibilisierende Effekt durch die Therapie mit AR101 sowie die Möglichkeit, das standardisierte Dosierungsprotokoll individuell anzupassen, falls nach Ermessen des Arztes erforderlich, ermöglichen eine geeignete und zweckmäßige Behandlung für alle betroffenen Kinder mit Erdnussallergie. Ein quantifizierbarer Zusatznutzen lässt sich auf Basis der Ergebnisse nicht ableiten.

Veränderung der Asthmakontrolle

Bei Patienten mit Erdnussallergie liegt häufig Asthma als Komorbidität vor. Generell wurden Erdnussallergiker mit schwerem Asthma (Grad 5 oder 6 der 2007 National Heart, Lung, and Blood Institute Kriterien, NHLBI) oder leichtem bis mittelschwerem, aber unkontrolliertem Asthma (NHLBI Kriterien Grad 1 - 4), in den zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien nicht zugelassen. Dies führt dazu, dass alle Patienten bei Studieneintritt entweder kein oder kontrolliertes Asthma hatten.

Um einen negativen Effekt der Behandlung mit AR101 auszuschließen, wurde bei Patienten mit Asthma während des Behandlungszeitraums an mehreren Zeitpunkten der Asthmakontrolltest (ACT) durchgeführt, um die Asthmakontrolle einzuschätzen. Es zeigten sich zwischen den Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Veränderungen in der Asthmakontrolle. Darüber hinaus konnte kein klinisch relevanter Behandlungseffekt festgestellt werden: Die Mittelwerte der einzelnen Altersgruppen lagen in allen Studien zur Baseline und zur Abschlussvisite bei 22 - 24 Punkten. Bei Werten ≥ 20 wird von einem kontrollierten Asthma ausgegangen (88-92). Zusammenfassend konnte demnach kein Effekt der Therapie mit AR101 auf die Asthmakontrolle festgestellt werden. Es ergibt sich damit für den Endpunkt Veränderung der Asthmakontrolle kein Zusatznutzen für die Behandlung mit AR101 im Vergleich zur zVT.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien auf den deutschen Versorgungskontext wird als gegeben angesehen. Die Studien ARC003/ARC004 und ARC010 repräsentieren direkt den europäischen Versorgungskontext, da die Studie ARC010 komplett, und ARC003/ARC004 zum Teil in Europa durchgeführt wurden. Ein Teil der Patienten der Studie ARC003 sowie alle Patienten der Studie ARC007 wurden im nordamerikanischen Versorgungskontext (USA und Kanada) behandelt und untersucht.

Dieser kann als übertragbar angesehen werden, da obwohl die Häufigkeit der Erdnussallergie in den USA im Vergleich zu Europa bzw. Deutschland als höher eingeschätzt wird, die generelle Natur der Krankheit mit großer Wahrscheinlichkeit als weitestgehend unabhängig von regionalen Unterschieden angesehen wird (128-133). Es existieren keine Anzeichen für eine unterschiedliche Ausprägung der Symptome in verschiedenen Regionen, was sich in vergleichbaren Behandlungsleitlinien widerspiegelt (9, 10, 17, 55, 84, 134, 136). Die für Patienten mit Erdnussallergie im Alltag und damit klinisch relevanten Toleranzschwellen an Erdnussprotein basieren auf Einschätzungen des PEI und des CHMP (11, 12) sowie auf einer umfassenden Analyse in der Literatur, die sich auf europäische Daten stützt (14, 16, 43). Die in der *DBPCFC* erfassten Symptome wurden vom G-BA als patientenrelevant und die Klassifikation der Symptomschwere mittels der etablierten PRACTALL Leitlinien als plausibel bezeichnet (1, 2, 8). Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität kann durch die Verwendung objektiver, standardisierter und in der Wissenschaft etablierter Kriterien ausgegangen werden.

Ergebnissicherheit

Für alle patientenrelevanten Endpunkte liegen Ergebnisse von 2 - 3 RCT-Studien sowie einer einarmigen offenen Nachfolgestudie vor. Aufgrund der in Abschnitt 4.2.5 genannten Unterschiede im Studiendesign wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Es ergeben sich keine entgegengesetzten Ergebnisse, alle vorgelegten Studien weisen in Bezug auf Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit in der Gesamtschau deutliche gleichgerichtete Effekte auf. Daher lässt sich in Bezug auf die Aussagesicherheit der vorliegenden Evidenz gemäß IQWiG Methodenpapier ein Beleg feststellen (94).

Gesamtschau

Der Markteintritt von AR101 stellt einen Paradigmenwechsel in der derzeit alternativlosen und unzureichenden „Behandlung“ von Erdnussallergie dar. Das gegenwärtige Management in Deutschland ist auf eine strikte Erdnussvermeidung und symptomatische Behandlung limitiert – dennoch treten weiterhin potenziell lebensbedrohliche allergische Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss auf. Der G-BA bestimmte mangels Verfügbarkeit einer alternativen Therapie die zVT als „beobachtendes Abwarten“.

In der Gesamtschau der patientenrelevanten Endpunkte zu Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit ergibt sich für AR101 ein Nutzen im Sinne einer signifikanten Verbesserung des Gesundheitszustands der betroffenen Kinder und Jugendlichen und eines bedeutsamen Zugewinns an Kontrolle und Schutz durch das Erreichen einer im Alltag relevanten und zweckmäßigen Desensibilisierung gegen Erdnüsse und einer erheblichen Reduktion der Symptomschwere allergischer Reaktionen auf Erdnuss. Dieser Nutzen überwiegt das insbesondere in der frühen Behandlungsphase erhöhte Risiko möglicher behandlungsbedingter allergischer Reaktionen, welche grundsätzlich vor allem aufgrund ihrer schnellen Symptomausprägung innerhalb von 2 Stunden nach Exposition gut behandelbar und mit überwiegender Mehrheit mild und moderat sind, und im Verlauf der Behandlung mit zunehmender Desensibilisierung in Frequenz und Intensität abnehmen. Es ist hierbei

entscheidend, zwischen den möglichen behandlungsbedingten, im Verlauf der Desensibilisierung an Bedeutung abnehmenden Reaktionen auf das Medikament und den im Alltag nach versehentlichem Kontakt mit Erdnussspuren auftretenden, unerwarteten und unvorhersehbaren allergischen Reaktionen zu unterscheiden. Erdnussallergiker müssen im Alltag permanent auf schwere allergische Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnüssen vorbereitet sein, da die symptomatische Behandlung keine präventive Auswirkung auf das Auftreten zukünftiger Reaktionen hat: Betroffene Kinder und deren Familien leiden unter Ängsten und Stress sowie den enormen sozialen Einschränkungen (18, 39). AR101 (Palforzia®) bietet nun erstmals die Möglichkeit, eine Erdnussallergie im Rahmen einer Immuntherapie kausal und effektiv zu behandeln, um durch einen ausreichenden Schutz im Alltag vor unvorhersehbaren allergischen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss zu schützen, und so die täglichen Sorgen und Ängste zu lindern. Aus diesem Grund wird die orale Immuntherapie mit Palforzia® in den aktuellen AWMF-Leitlinien mit einem starken Konsens empfohlen: Bei Kindern zwischen 4 und 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer systemischen Erdnussallergie sollte unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung eine orale Immuntherapie mit einem zugelassenen Präparat angeboten werden (40).

In der Gesamtschau ergibt sich für AR101 eine überzeugende und bedeutsame Wirksamkeit in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität. Das Sicherheitsprofil von AR101 war in allen Studien konsistent, gut behandelbar und verbesserte sich im Verlauf der Behandlung zunehmend. Trotz der für eine Allergen-Immuntherapie typischerweise insbesondere in der frühen Behandlungsphase vermehrt aufgetretenen erkrankungsbezogenen allergischen Reaktionen, wird das beträchtliche Ausmaß des Zusatznutzens von AR101 gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ daher insgesamt als nicht signifikant beeinträchtigt angesehen. Es lässt sich damit vor dem Hintergrund einer nun erstmalig verfügbaren kausalen Behandlungsoption einer bisher nur symptomatisch behandelten, meist lebenslangen Erkrankung in einer pädiatrischen Population für AR101 (Palforzia®) gegenüber „beobachtendes Abwarten“ ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3782: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten im Alter von 4 - 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im

betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-119*. 2016.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-309*. 2020.
3. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Classen M, et al. *Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies*. Allergo J Int. 2015;24:256-93.
4. Aimmune Therapeutics. *ARC003 Clinical Study Report*. 2015.
5. Aimmune Therapeutics. *ARC010 Clinical Study Report*. 2019.
6. Aimmune Therapeutics. *ARC007 Clinical Study Report*. 2018.
7. Aimmune Therapeutics. *ARC004 Clinical Study Report*. 2019.
8. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. *Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report*. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(6):1260-74.
9. Muraro A, Dubois AE, DunnGalvin A, Hourihane JO, de Jong NW, Meyer R, et al. *EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Food allergy health-related quality of life measures*. Allergy. 2014;69(7):845-53.
10. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, et al. *Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium*. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391-7.
11. Committee for Medicinal Products for Human Use. *Scientific Advice AR101*. In: EMA/CHMP/SAWP/365148/2017, editor. 2017.
12. Paul-Ehrlich-Institut. *Minutes of PEI Scientific Advice Meeting on CPA*. 2014.
13. Remington BC. *Risk assessment of trace and undeclared allergens in processed foods*. 2013.
14. Remington BC, Krone T, Koppelman SJ. *Quantitative risk reduction through peanut immunotherapy: Safety benefits of an increased threshold in Europe*. Pediatr Allergy Immunol. 2018;29(7):762-72.
15. Rimbaud L, Heraud F, La Vieille S, Leblanc JC, Crepet A. *Quantitative Risk Assessment Relating to the Inadvertent Presence of Peanut Allergens in Various Food Products*. International Food Risk Analysis Journal. 2013.
16. Baumert JL, Taylor SL, Koppelman SJ. *Quantitative Assessment of the Safety Benefits Associated with Increasing Clinical Peanut Thresholds Through Immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(2):457-65 e4.
17. Ring J, Beyer K. *Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis*. 2014.
18. Schnadt S, Zeitler S, Ryan R, Gallop K, Acaster S, Blümchen K. *Studie Allergy to Peanuts imPacting Emotions And Life (APPEAL)*. Monatsschrift Kinderheilkunde. 2020.

19. Kulis MD, Patil SU, Wambre E, Vickery BP. *Immune mechanisms of oral immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(2):491-8.
20. Wambre E. *A phenotypically and functionally distinct human TH2 cell subpopulation is associated with allergic disorders*. Science Translational Medicine. 2017.
21. Kim EH, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W, et al. *Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization*. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(3):640-6 e1.
22. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P, et al. *A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response*. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(3):654-60.
23. Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, Palmer KP, Lokhnygina Y, Steele PH, et al. *Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy*. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(2):286-91, 91 e1-6.
24. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, Dobberstein K, Beschorner J, de Oliveira LC, et al. *Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(1):83-91 e1.
25. Peters RL, Gurrin LC, Allen KJ. *The predictive value of skin prick testing for challenge-proven food allergy: a systematic review*. Pediatr Allergy Immunol. 2012;23(4):347-52.
26. Chong KW, Saffari SE, Chan N, Seah R, Tan CH, Goh SH, et al. *Predictive value of peanut skin prick test, specific IgE in peanut-sensitized children in Singapore*. Asia Pac Allergy. 2019;9(3):e21.
27. Lange L. *Quality of life in the setting of anaphylaxis and food allergy*. Allergo J Int. 2014;23(7):252-60.
28. Avery NJ, King RM, Knight S, Hourihane JO. *Assessment of quality of life in children with peanut allergy*. Pediatr Allergy Immunol. 2003;14(5):378-82.
29. King RM, Knibb RC, Hourihane JO. *Impact of peanut allergy on quality of life, stress and anxiety in the family*. Allergy. 2009;64(3):461-8.
30. Shaker MS, Schwartz J, Ferguson M. *An update on the impact of food allergy on anxiety and quality of life*. Curr Opin Pediatr. 2017;29(4):497-502.
31. Stensgaard A, Bindslev-Jensen C, Nielsen D. *Peanut allergy as a family project: social relations and transitions in adolescence*. J Clin Nurs. 2017;26(21-22):3371-81.
32. Shemesh E, Annunziato RA, Ambrose MA, Ravid NL, Mullarkey C, Rubes M, et al. *Child and parental reports of bullying in a consecutive sample of children with food allergy*. Pediatrics. 2013;131(1):e10-7.
33. Carrard A, Rizzuti D, Sokollik C. *Update on food allergy*. Allergy. 2015;70(12):1511-20.
34. van der Velde JL, Dubois AE, Flokstra-de Blok BM. *Food allergy and quality of life: what have we learned?* Curr Allergy Asthma Rep. 2013;13(6):651-61.
35. DunnGalvin A, Fleischer DM, Campbell DE, J OBH, Green TD, Sampson HA, et al. *Improvements in Quality of Life in Children Following Epicutaneous Immunotherapy (EPIT) for Peanut Allergy in the PEPITES and PEOPLE Studies*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(1):216-24 e1.
36. DunnGalvin A, McMahon A, Ponsonby A-L, Hsiao K-C, Tang MLK. *The longitudinal impact of Probiotic and Peanut Oral Immunotherapy (PPOIT) on health related quality of life (HRQL)*. 2017.

37. Epstein-Rigbi N, Goldberg MR, Levy MB, Nachshon L, Elizur A. *Quality of Life of Food-Allergic Patients Before, During, and After Oral Immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;7(2):429-36 e2.
38. Aimmune Therapeutics. *Fachinformation AR101*. Stand: 23.7.2021.
39. Blackman AC, Anagnostou A. *Identification of goals and barriers to treatment from 92 consecutive consultations with families considering peanut oral immunotherapy*. Ther Adv Vaccines Immunother. 2019;7:2515135519869763.
40. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Bohle B, et al. *Update of the S2k guideline on the management of IgE-mediated food allergies*. Allergol Select. 2021;5:195-243.
41. Shaker M, Greenhawt M. *Peanut allergy: Burden of illness*. Allergy Asthma Proc. 2019;40(5):290-4.
42. Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, Bilo MB, Cardona V, Scherer Hofmeier K, et al. *Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry*. Allergy. 2018;73(6):1322-30.
43. Deschildre A, Elegbede CF, Just J, Bruyere O, Van der Brempt X, Papadopoulos A, et al. *Peanut-allergic patients in the MIRABEL survey: characteristics, allergists' dietary advice and lessons from real life*. Clin Exp Allergy. 2016;46(4):610-20.
44. Trendelenburg V, Blümchen K, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, et al. *Suboptimal care of peanut allergic children in Germany concerning professional dietary advice and the supply of self-injectable epinephrine*. Clinical and Translational Allergy. 2013;3(3):P38.
45. Worm M, Eckermann O, Dolle S, Aberer W, Beyer K, Hawranek T, et al. *Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland*. Dtsch Arztebl Int. 2014;111(21):367-75.
46. Casale TB, Haselkorn T, Ciaccio CE, Sriaroon P, Chipps BE. *Harmonization of Terminology for Tolerated and Reactive Dose in Food Allergy Immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(2):389-92.
47. FDA Threshold Working Group. *Approaches to Establish Thresholds for Major Food Allergens and for Gluten in Food* 2006.
48. Bluemchen K, Eiwegger T. *Oral peanut immunotherapy How much is too much? How much is enough?* Allergy. 2019;74(2):220-2.
49. Nachshon L, Goldberg MR, Katz Y, Levy MB, Elizur A. *Long-term outcome of peanut oral immunotherapy-Real-life experience*. Pediatr Allergy Immunol. 2018;29(5):519-26.
50. Reier-Nilsen T, Michelsen MM, Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH, Mowinckel P, Nygaard UC, et al. *Feasibility of desensitizing children highly allergic to peanut by high-dose oral immunotherapy*. Allergy. 2019;74(2):337-48.
51. Chad L, Ben-Shoshan M, Asai Y, Cherkaoui S, Alizadehfar R, St-Pierre Y, et al. *A majority of parents of children with peanut allergy fear using the epinephrine auto-injector*. Allergy. 2013;68(12):1605-9.
52. Cummings AJ, Knibb RC, King RM, Lucas JS. *The psychosocial impact of food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review*. Allergy. 2010;65(8):933-45.
53. Graham F, Eigenmann PA. *Clinical implications of food allergen thresholds*. Clin Exp Allergy. 2018;48(6):632-40.
54. Pettersson ME, Koppelman GH, Flokstra-de Blok BMJ, Kollen BJ, Dubois AEJ. *Prediction of the severity of allergic reactions to foods*. Allergy. 2018;73(7):1532-40.

55. Turner PJ, Baumert JL, Beyer K, Boyle RJ, Chan CH, Clark AT, et al. *Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food?* Allergy. 2016;71(9):1241-55.
56. Munoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, Goikoetxea MJ, Valero AL, Picado C, et al. *Mechanisms, Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis*. Front Immunol. 2017;8:1193.
57. Grabenhenrich LB, Dolle S, Rueff F, Renaudin JM, Scherer K, Pfohler C, et al. *Epinephrine in Severe Allergic Reactions: The European Anaphylaxis Register*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(6):1898-906 e1.
58. Pumphrey RS. *Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions*. Clin Exp Allergy. 2000;30(8):1144-50.
59. Al-Muhsen S, Clarke AE, Kagan RS. *Peanut allergy: An Overview*. CMAJ. 2003;168(10):1279-85.
60. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. *The natural history of peanut allergy*. J Allergy Clin Immunol. 2001;107(2):367-74.
61. Beyer K, Grabenhenrich L, Hartl M, Beder A, Kalb B, Ziegert M, et al. *Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children*. Allergy. 2014;70(1):90-8.
62. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. *The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges*. Clin Exp Allergy. 2005;35(3):268-73.
63. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Tang ML, Koplin JJ, Ponsonby AL, et al. *Skin prick test responses and allergen-specific IgE levels as predictors of peanut, egg, and sesame allergy in infants*. J Allergy Clin Immunol. 2013;132(4):874-80.
64. Roberts G, Lack G. *Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing*. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(6):1291-6.
65. Santos AF, Du Toit G, O'Rourke C, Becares N, Couto-Francisco N, Radulovic S, et al. *Biomarkers of severity and threshold of allergic reactions during oral peanut challenges*. J Allergy Clin Immunol. 2020.
66. Wright BL. *Esophageal IgG4 and Eosinophilic Inflammation Correlate in Subjects Undergoing Peanut Oral Immunotherapy*. 2018.
67. Chirumbolo S, Bjorklund G, Sboarina A, Vella A. *The role of basophils as innate immune regulatory cells in allergy and immunotherapy*. Hum Vaccin Immunother. 2018;14(4):815-31.
68. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, et al. *Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis*. Allergy. 2017;72(8):1133-47.
69. Datema MR, Eller E, Zwinderman AH, Poulsen LK, Versteeg SA, van Ree R, et al. *Ratios of specific IgG4 over IgE antibodies do not improve prediction of peanut allergy nor of its severity compared to specific IgE alone*. Clin Exp Allergy. 2019;49(2):216-26.
70. Flokstra-de Blok BM, DunnGalvin A, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JN, Duiverman EJ, Hourihane JO, et al. *Development and validation of a self-administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire for children*. Clin Exp Allergy. 2009;39(1):127-37.
71. Flokstra-de Blok BM, DunnGalvin A, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JN, Duiverman EJ, Hourihane JO, et al. *Development and validation of the self-*

administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire for adolescents. J Allergy Clin Immunol. 2008;122(1):139-44, 44 e1-2.
72. DunnGalvin A, de BlokFlokstra BM, Burks AW, Dubois AE, Hourihane JO. *Food allergy QoL questionnaire for children aged 0-12 years: content, construct, and cross-cultural validity*. Clin Exp Allergy. 2008;38(6):977-86.
73. DunnGalvin A, Cullinane C, Daly DA, Flokstra-de Blok BM, Dubois AE, Hourihane JO. *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):476-85.
74. van der Velde JL, Flokstra-de Blok BM, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JN, Schouten JP, Dunngalvin A, et al. *Test-retest reliability of the Food Allergy Quality of Life Questionnaires (FAQLQ) for children, adolescents and adults*. Qual Life Res. 2009;18(2):245-51.
75. van der Velde JL, Flokstra-de Blok BM, de Groot H, Oude-Elberink JN, Kerkhof M, Duiverman EJ, et al. *Food allergy-related quality of life after double-blind, placebo-controlled food challenges in adults, adolescents, and children*. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(5):1136-43 e2.
76. Primeau MN, Kagan R, Joseph L, Lim H, Dufresne C, Duffy C, et al. *The psychological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and the parents of peanut-allergic children*. Clin Exp Allergy. 2000;30(8):1135-43.
77. Bollinger ME, Dahlquist LM, Mudd K, Sonntag C, Dillinger L, McKenna K. *The impact of food allergy on the daily activities of children and their families*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96(3):415-21.
78. Knibb RC, Semper H. *Impact of suspected food allergy on emotional distress and family life of parents prior to allergy diagnosis*. Pediatr Allergy Immunol. 2013;24(8):798-803.
79. van der Velde JL, Flokstra-de Blok BM, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JN, DunnGalvin A, Hourihane JO, et al. *Development, validity and reliability of the food allergy independent measure (FAIM)*. Allergy. 2010;65(5):630-5.
80. Worm M, Scherer K, Kohli-Wiesner A, Rueff F, Mahler V, Lange L, et al. *Food-induced anaphylaxis and cofactors - data from the anaphylaxis registry*. Allergol Select. 2017;1(1):21-7.
81. Dua S, Garcia MR, Bond S, Durham SR, Kimber I, Mills C, et al. *Reaction thresholds in in peanut-allergic adults and the influence of exercise and sleep deprivation: a randomised controlled trial*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019;143(2):AB202.
82. Dua S, Ruiz-Garcia M, Bond S, Durham SR, Kimber I, Mills C, et al. *Effect of sleep deprivation and exercise on reaction threshold in adults with peanut allergy: A randomized controlled study*. J Allergy Clin Immunol. 2019.
83. Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW, et al. *Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children*. N Engl J Med. 2012;367(3):233-43.
84. Simons FE. *International consensus on (ICON) anaphylaxis*. 2014.
85. Ramirez DA, Jr., Bahna SL. *Food hypersensitivity by inhalation*. Clin Mol Allergy. 2009;7:4.
86. Lee LK, Obi E, Paknis B, Kavati A, Chipps B. *Asthma control and disease burden in patients with asthma and allergic comorbidities*. J Asthma. 2018;55(2):208-19.

87. Peters SP, Ferguson G, Deniz Y, Reisner C. *Uncontrolled asthma: a review of the prevalence, disease burden and options for treatment*. Respir Med. 2006;100(7):1139-51.
88. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S, et al. *Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test*. J Allergy Clin Immunol. 2007;119(4):817-25.
89. Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. *The minimally important difference of the Asthma Control Test*. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(4):719-23 e1.
90. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. *Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists*. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(3):549-56.
91. Jia CE, Zhang HP, Lv Y, Liang R, Jiang YQ, Powell H, et al. *The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis*. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(3):695-703.
92. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. *Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control*. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(1):59-65.
93. G-BA. *TrG_EinlSNVerf_Fluticasonfuroat-Vilanterol-Trifenatat-D-344*. 2018.
94. IQWiG. *Allgemeine Methoden 6.0*. 2020.
95. Anagnostou K, Clark A, King Y, Islam S, Deighton J, Ewan P. *Efficacy and safety of high-dose peanut oral immunotherapy with factors predicting outcome*. Clin Exp Allergy. 2011;41(9):1273-81.
96. Niggemann B, Beyer K. *Factors augmenting allergic reactions*. Allergy. 2014;69(12):1582-7.
97. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. *The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study*. BMC Pediatr. 2016;16:133.
98. Simpson AB, Yousef E, Hossain J. *Association Between Peanut Allergy and Asthma Morbidity*. Jpeds. 2010;156(5):777-81.
99. Beyer K, Burks AW, Casale TB, Du T, Hourihane JO, Jones SM, et al. *Immune responses in 496 patients aged 4-17 years with peanut allergy treated with oral immunotherapy using AR101: results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (palisade)*. Allergy. 2018;73:339-.
100. Du T, Beyer K, Burks AW, Casale TB, Hourihane JO, Jones SM, et al. *Efficacy and safety of AR101 in peanut allergic patients aged 4-55: results from an international phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PALISADE)*. Allergy. 2018;73:63-4.
101. Hourihane JOB, Vereda A, Jones S, Wesley B, Zawadzki R, Casale T, et al. *Efficacy and safety of AR101: results of the phase 3 peanut allergy oral immunotherapy study for desensitization (PALISADE) trial*. Clinical and experimental allergy Conference: 2018 annual meeting of the british society for allergy and clinical immunology, BSACI 2018 United kingdom. 2018;48(11):1529.
102. Jones SM, Beyer K, Burks AW, Casale TB, Hourihane JO, Marcantonio A, et al. *Efficacy and Safety of AR101 in Peanut Allergy: results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled Trial (PALISADE)*. Journal of allergy and clinical immunology. 2018;141(2):AB400-.

103. Sher E, Siri D, Zigmont E, Rosen K, Fineman S. *Efficacy and safety of AR101 in peanut allergy: results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PALISADE)*. Allergy and asthma proceedings. 2018;39(5):400-.
104. Vickery BP, Vereda A, Casale TB, Beyer K, du Toit G, Hourihane JO, et al. *AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy*. N Engl J Med. 2018;379(21):1991-2001.
105. Fernandez-Rivas MM, Hourihane JO, Beyer K, Turner P, Blumchen K, Nilsson C, et al. *ARTEMIS: a European, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of AR101 in peanut-allergic children and adolescents aged 4-17*. Allergy: european journal of allergy and clinical immunology. 2019;74:16-.
106. O'B H, Beyer K, Abbas A, Fernández-Rivas M, Turner PJ, Blumchen K, 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*. The lancet Child & adolescent health. 2020;4(10):728-39.
107. Vickery BP, Vereda A, Nilsson C, du Toit G, Shreffler WG, Burks AW, 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.
108. Fernández-Rivas M, Hourihane JO, Blumchen K, Jones SM, Shreffler WG, Du T, et al. *PALISADE follow-on study (ARC004): Longer-term outcomes with AR101 oral immunotherapy for peanut allergy*. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020;75(SUPPL 109):139-40.
109. Fernandez-Rivas M, Vereda A, Vickery BP, Sharma V, Nilsson C, Muraro A, et al. *Open-label follow-on study evaluating the efficacy, safety, and quality of life with extended daily oral immunotherapy in children with peanut allergy*. Allergy. 2021.
110. Aimmune Therapeutics. *Peanut Allergy Oral Immunotherapy Study of AR101 for Desensitization in Children and Adults (PALISADE)*. https://clinicaltrialsgov/show/NCT02635776 [Zugriff am 06102021]. 2015.
111. Aimmune Therapeutics. *PEANUT ALLERGY ORAL IMMUNOTHERAPY STUDY OF AR101 FOR DESENSITIZATION IN CHILDREN AND ADULTS (THE PALISADE STUDY)* https://wwwclinicaltrialsregistereu/ctr-search/search?query=2015-004257-41 [Zugriff am 06102021]. 2018.
112. Aimmune Therapeutics. *PALISADE Follow-on Study (ARC004)*. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993107 [Zugriff am 06.10.2021]; 2016.
113. Aimmune Therapeutics. *Peanut Allergy Oral Immunotherapy Study of AR101 for Desensitization in Children and Adults (PALISADE) Follow-on Study*. https://wwwclinicaltrialsregistereu/ctr-search/search?query=2016-004941-94 [Zugriff am 06102021]. 2019.
114. Aimmune Therapeutics. *Real-World AR101 Market-Supporting Experience Study in Peanut-Allergic Children*. https://clinicaltrialsgov/show/NCT03126227 [Zugriff am 06102021]. 2017.
115. Aimmune Therapeutics. *ARTEMIS Peanut Allergy In Children*. https://clinicaltrialsgov/show/NCT03201003 [Zugriff am 06102021]. 2017.
116. Aimmune Therapeutics. *AR101 Trial in Europe measuring Oral Immunotherapy Success in Peanut allergic Children (ARTEMIS)* https://wwwclinicaltrialsregistereu/ctr-search/search?query=2016-005004-26 [Zugriff am 06102021]. 2020.
117. Beyer K, Abbas AS, Brown K, Norval D, Burks AW, Casale TB, et al. *Baseline demographics of >1100 peanut-allergic subjects aged 4-17 years randomised in three*

double-blind placebocontrolled phase 3 AR101 trials: palisade, RAMSES and ARTEMIS. Allergy: european journal of allergy & clinical immunology. 2019;74:301-.
118. Beyer K, Goldsobel A, Johnston D, Griffin NM, Brown KR, Pham T, et al. *Prevalence of comorbidities with peanut allergy: results from two phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trials (PALISADE and RAMSES)*. World Allergy Organization journal. 2020;13(8).
119. Goldsobel AB, Beyer K, Jones SM, Burks AW, Shreffler WG, Casale TB, et al. *Identification of Peanut-Allergic Participants for Oral Immunotherapy With AR101 Using Clinical Reaction History and Immunologic Markers Without Oral Food Challenge – A Comparison Between RAMSES and PALISADE Trials*. Journal of allergy and clinical immunology. 2019;143(2):AB244-.
120. Sher E, Goldsobel A, Griffin NM, Brown KR, Vickery BP. *Identification of peanut-allergic participants for oral immunotherapy with AR101 using clinical reaction history and immunologic markers without oral food challenge-A comparison between RAMSES and PALISADE trials*. Allergy and asthma proceedings. 2019;40(5):358-.
121. Nicolaou N, Murray C, Belgrave D, Poorafshar M, Simpson A, Custovic A. *Quantification of specific IgE to whole peanut extract and peanut components in prediction of peanut allergy*. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(3):684-5.
122. Dang TD, Tang M, Choo S, Licciardi PV, Koplin JJ, Martin PE, et al. *Increasing the accuracy of peanut allergy diagnosis by using Ara h 2*. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(4):1056-63.
123. Stiefel G, Anagnostou K, Boyle RJ, Brathwaite N, Ewan P, Fox AT, et al. *BSACI guideline for the diagnosis and management of peanut and tree nut allergy*. Clin Exp Allergy. 2017;47(6):719-39.
124. Allen KJ, Remington BC, Baumert JL, Crevel RW, Houben GF, Brooke-Taylor S, et al. *Allergen reference doses for precautionary labeling (VITAL 2.0): clinical implications*. J Allergy Clin Immunol. 2014;133(1):156-64.
125. Sampson HA. *Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy*. J Allergy Clin Immunol. 2001;107(5):891-6.
126. Sampson HA, Ho DG. *Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents*. J Allergy Clin Immunol. 1997;100(4):444-51.
127. Sicherer SH, Wood RA. *Advances in diagnosing peanut allergy*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013;1(1):1-13; quiz 4.
128. Sicherer S, Munoz-Furlong A, Burks AW, Sampson H. *Prevalence of peanut and tree nut allergy in the US determined by a random digit dial telephone survey*. J Allergy Clin Immunol. 1999.
129. Vierk KA, Koehler KM, Fein SB, Street DA. *Prevalence of self-reported food allergy in American adults and use of food labels*. J Allergy Clin Immunol. 2007;119(6):1504-10.
130. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. *US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up*. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(6):1322-6.
131. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, et al. *The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States*. Pediatrics. 2011;128(1):e9-17.

132. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al. *Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis*. Allergy. 2014;69(8):992-1007.
133. Investigators PGoC, Vickery BP, Vereda A, Casale TB, Beyer K, du Toit G, et al. *AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy*. N Engl J Med. 2018;379(21):1991-2001.
134. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. *Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report*. Nutr Res. 2011;31(1):61-75.
135. Waserman S, Chad Z, Francoeur MJ, Small P, Stark D, Vander Leek TK, et al. *Management of anaphylaxis in primary care: Canadian expert consensus recommendations*. Allergy. 2010;65(9):1082-92.
136. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. *The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update*. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(3):477-80 e1-42.
137. Simons FE, Ardusso LR, Bilo MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. *2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012;12(4):389-99.
138. Saleh-Langenberg J, Flokstra-de Blok BM, Goossens NJ, Kemna JC, van der Velde JL, Dubois AE. *The compliance and burden of treatment with the epinephrine auto-injector in food-allergic adolescents*. Pediatr Allergy Immunol. 2016;27(1):28-34.
139. Lieberman JA, Lieberman P, Wang J. *Allergists' opinions on anaphylaxis and epinephrine administration-a case-based survey*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(3):1075-7 e1.
140. Rudders SA, Banerji A, Corel B, Clark S, Camargo CA, Jr. *Multicenter study of repeat epinephrine treatments for food-related anaphylaxis*. Pediatrics. 2010;125(4):e711-8.
141. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. *The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology*. Allergy. 2007;62(8):857-71.
142. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. *EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy*. Allergy. 2018;73(4):799-815.
143. Aimmune Therapeutics. *Posthoc Analyses Study ARC003*. 2021.
144. Aimmune Therapeutics. *Posthoc Analyses Study ARC004*. 2021.
145. Aimmune Therapeutics. *Posthoc Analyses Study ARC010*. 2021.
146. Siegmund-Schultze N. *Allergie gegen Erdnüsse: Orale Immuntherapie mildert die Symptome bei Allergenexposition deutlich*. 2019.
147. Grabenhenrich LB, Dolle S, Moneret-Vautrin A, Kohli A, Lange L, Spindler T, et al. *Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry*. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(4):1128-37 e1.
148. Trendelenburg V, Blumchen K, Ahrens F, Gruebel A, Hamelmann E, Hansen G, et al. *Allergic reaction after accidental peanut exposure in a randomized, placebocontrolled trial on peanut oral immunotherapy*. Allergy: european journal of allergy and clinical immunology. 2019;74:303-.
149. Aimmune Therapeutics. *Posthoc Analyses Study ARC007*. 2021.

150. Michelsen-Huisman AD, van Os-Medendorp H, Blom WM, Versluis A, Castenmiller JJM, Noteborn H, et al. *Accidental allergic reactions in food allergy: Causes related to products and patient's management*. Allergy. 2018;73(12):2377-81.
151. Cherkaoui S, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R, Asai Y, Chan E, Cheuk S, et al. *Accidental exposures to peanut in a large cohort of Canadian children with peanut allergy*. Clin Transl Allergy. 2015;5:16.
152. Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA. *Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children*. Pediatrics. 1998;102(1):e6.
153. Vander Leek TK, Liu AH, Stefanski K, Blacker B, Bock SA. *The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE*. J Pediatr. 2000;137(6):749-55.
154. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. *Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003*. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(5):832-6.
155. Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, et al. *Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(2):292-300, e1-97.
156. Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, et al. *Efficacy, Safety, and Quality of Life in a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Low-Dose Peanut Oral Immunotherapy in Children with Peanut Allergy*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(2):479-91 e10.
157. Anagnostou K, Islam S, King Y, Foley L, Pasea L, Bond S, et al. *Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial*. The Lancet. 2014;383(9925):1297-304.
158. Otani IM, Begin P, Kearney C, Dominguez TL, Mehrotra A, Bacal LR, et al. *Multiple-allergen oral immunotherapy improves quality of life in caregivers of food-allergic pediatric subjects*. Allergy Asthma Clin Immunol. 2014;10(1):25.
159. DunnGalvin A, Rivas MF, Fisher HR, Feeney M, Timmermans F, Regent L, et al. *APPEAL (Allergy to Peanuts ImPacting Emotions and Life): Pan-European Results on Peanut Allergy Impact on Allergic Individuals, Parents and Caregivers*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019;143(2).
160. Epstein Rigbi N, Katz Y, Goldberg MR, Levy MB, Nachshon L, Elizur A. *Patient quality of life following induction of oral immunotherapy for food allergy*. Pediatr Allergy Immunol. 2016;27(3):263-8.
161. Reier-Nilsen T, Carlsen KCL, Michelsen MM, Drottning S, Carlsen KH, Zhang C, et al. *Parent and child perception of quality of life in a randomized controlled peanut oral immunotherapy trial*. Pediatr Allergy Immunol. 2019;30(6):638-45.
162. Eiwegger T, Anagnostou K, Arasi S, Begin P, Ben-Shoshan M, Beyer K, et al. *Conflicting verdicts on peanut oral immunotherapy from the Institute for Clinical and Economic Review and US Food and Drug Administration Advisory Committee: Where do we go from here?* J Allergy Clin Immunol. 2019.
163. Sunkara T, Rawla P, Yarlagadda KS, Gaduputi V. *Eosinophilic gastroenteritis: diagnosis and clinical perspectives*. Clin Exp Gastroenterol. 2019;12:239-53.
164. Wright BL, Fernandez-Becker NQ, Kambham N, Purington N, Tupa D, Zhang W, et al. *Baseline Gastrointestinal Eosinophilia Is Common in Oral Immunotherapy Subjects With IgE-Mediated Peanut Allergy*. Front Immunol. 2018;9:2624.

165. Franciosi JP, Hommel KA, DeBrosse CW, Greenberg AB, Greenler AJ, Abonia JP, et al. *Development of a validated patient-reported symptom metric for pediatric eosinophilic esophagitis: qualitative methods*. BMC Gastroenterol. 2011;11:126.
166. Martin LJ, Franciosi JP, Collins MH, Abonia JP, Lee JJ, Hommel KA, et al. *Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Scores (PEESS v2.0) identify histologic and molecular correlates of the key clinical features of disease*. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(6):1519-28 e8.
167. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al. *Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis*. Allergy. 2014;69(8):992-1007.
168. Siegmund-Schultze N. *Allergie gegen Erdnüsse: Orale Immuntherapie mildert die Symptome bei Allergenexposition deutlich*. Dtsch Arztebl International. 2019;116(1-2):30-.
169. Aimmune Therapeutics. *ARC003 Statistical Analysis Plan*. 2018.
170. Aimmune Therapeutics. *ARC003 Clinical Study Protocol*. 2016.
171. Aimmune Therapeutics. *ARC010 Statistical Analysis Plan*. 2018.
172. Aimmune Therapeutics. *ARC010 Clinical Study Protocol*. 2018.
173. Aimmune Therapeutics. *ARC007 Statistical Analysis Plan* 2018.
174. Aimmune Therapeutics. *ARC007 Clinical Study Protocol*. 2017.
175. Aimmune Therapeutics. *ARC004 Statistical Analysis Plan*. 2019.
176. Aimmune Therapeutics. *ARC004 Clinical Study Protocol*. 2017.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-3783: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Medline

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	ProQuest / Dialog	
Datum der Suche	20.09.2021	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006* Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008**	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnisse**
S1	all(Palforzia)	15
S2	all(AR101)	44
S3	all((defatt* powder* near/5 "Arachis hypogaea L") OR (defatt* powder* near/5 peanut$1))	9
S4	all((powder* near/5 "Arachis hypogaea L") OR all(powder* near/5 peanut$1))	102
S5	all(semen near/5 peanut$1)	6
S6	all((oral immunother* near/5 peanut$1) OR (oral immunother* near/5 "Arachis hypogaea L"))	394
S7	all((oral hypersensitiv* near/5 peanut$1) OR (oral hypersensitiv* near/5 "Arachis hypogaea L"))	480
S8	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7	775
S9	MESH.EXACT.EXPLODE("Peanut Hypersensitivity")	1500
S10	all(peanut* allerg* or peanutallerg*)	4414
S11	all(peanut* hypersensitiv* or peanuthypersensitiv*)	3356
S12	S9 OR S10 OR S11	4560
S13	S8 AND S12	687
S14	MESH.EXACT("adolescent" OR "child" OR "child,preschool")	3167827
S15	ti,ab,if(child* or adolescen* or boy$1 or boyhood or girl$1 or girlhood or juvenil* or kid$1 or minors* or p*ediatric* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler$1 or underage$1 or under-age$1 or youth*)	3119969
S16	S14 OR S15	4041073
S17	S13 AND S16	367
S18	dtype("randomized controlled trial")	545709
S19	dtype("controlled clinical trial")	94406
S20	ab(randomized)	637291
S21	ab(placebo)	221806
S22	MESH.EXACT("clinical trials as topic")	197398
S23	ab(randomly)	365753
S24	ti(trial)	328293

S25	S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24	1462515
S26	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT("Humans")	4887646
S27	S25 NOT S26	1348124
S28	dtype("randomized controlled trial")	545709
S29	all(randomized)	1047167
S30	all(placebo*)	265882
S31	S28 OR S29 OR S30	1120561
S32	S17 AND S27	104
S33	S17 AND S31	139
S34	S32 OR S33	148
S35	S34 AND la(English OR German)	147
S36	° *Duplicates are removed from the search and from the result count.* *Databases: MEDLINE®*	**147°**
* Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. ** Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision).		

Tabelle 4-3784: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Embase

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	ProQuest / Dialog	
Datum der Suche	20.09.2021	
Zeitsegment	1947 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006*	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnisse**
S1	all(Palforzia)	20
S2	all(AR101)	67
S3	all((defatt* powder* near/5 "Arachis hypogaea L") OR (defatt* powder* near/5 peanut$1))	10
S4	all((powder* near/5 "Arachis hypogaea L") OR all(powder* near/5 peanut$1))	133
S5	all(semen near/5 peanut$1)	9
S6	all((oral immunother* near/5 peanut$1) OR (oral immunother* near/5 "Arachis hypogaea L"))	748
S7	all((oral hypersensitiv* near/5 peanut$1) OR (oral hypersensitiv* near/5 "Arachis hypogaea L"))	85
S8	EMB.EXACT.EXPLODE("oral immunotherapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("peanut")	415
S9	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8	1096

S10	EMB.EXACT.EXPLODE("peanut allergy")	4401
S11	all(peanut* allerg* or peanutallerg*)	9589
S12	all(peanut* hypersensitiv* or peanuthypersensitiv*)	1117
S13	S10 OR S11 OR S12	9630
S14	S9 AND S13	997
S15	EMB.EXACT("adolescent" OR "school child" OR "juvenile" OR "toddler" OR "preschool child" OR "boy" OR "girl" OR "child")	3519096
S16	ti,ab,if(child* or adolescen* or boy$1 or boyhood or girl$1 or girlhood or juvenil* or kid$1 or minors* or p*ediatric* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler$1 or underage$1 or under-age$1 or youth*)	3916669
S17	S15 OR S16	4600766
S18	S14 AND S17	535
S19	ti,ab(random*)	1719281
S20	all(placebo*)	494890
S21	ti,ab("double-blind*")	229057
S22	S19 OR S20 OR S21	1997754
S23	S18 AND S22	192
S24	S23 AND la(English OR German)	190
S25	° *Duplicates are removed from the search and from the result count.* *Databases: Embase®*	189°
S26	S24 *(Embase)* OR S35 *(Medline)* *Databases: Embase®, MEDLINE®*	337
S27	° *Duplicates are removed from the search and from the result count.* *Databases: Embase®, MEDLINE®*	281°
S28	S24 AND S27 *Databases: Embase®;*	**134°**
* Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.		

Tabelle 4-3785: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	20.09.2021
Zeitsegment	1999 bis Datum der Suche
Suchfilter	-

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnisse**
#1	(Palforzia):ti,ab,kw	1
#2	(AR101):ti,ab,kw	54
#3	(powder* and Arachis hypogaea L) OR (powder* and peanut*):ti,ab,kw	57

#4	(semen and peanut*):ti,ab,kw	0
#5	((oral immunother* and peanut*) OR (oral immunother* and Arachis hypogaea L)):ti,ab,kw	245
#6	((oral hypersensitiv* and peanut*) OR (oral hypersensitiv* and Arachis hypogaea L)):ti,ab,kw	124
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	348
#8	MeSH descriptor: [Peanut Hypersensitivity] explode all trees	157
#9	(peanut* allerg* or peanutallerg*):ti,ab,kw	667
#10	(peanut* hypersensitiv* or peanuthypersensitiv*):ti,ab,kw	251
#11	#8 or #9 or #10	678
#12	#7 and #11	306
#13	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	58448
#14	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	106993
#15	((child* or adolescen* or boy? or boyhood or girl? or girlhood or juvenil* or kid? or minors* or p*ediatric* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*):ti,ab,kw (Word variations have been searched):ti,ab,kw	277146
#16	#13 or #14 or #15	277146
#17	#12 and #16	**220**

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-3786: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ClinicalTrials.gov

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	06.10.2021
Eingabeoberfläche	Other terms
Suchstrategie	AR101 OR Palforzia OR CPNA
Treffer	27

Tabelle 4-3787: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	06.10.2021
Eingabeoberfläche	Standard
Suchstrategie	AR101 OR Palforzia OR CPNA
Treffer	6

Tabelle 4-3788: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, ICTRP Search Portal
Internetadresse	https://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	06.10.2021
Eingabeoberfläche	Standard
Suchstrategie	AR101 OR Palforzia OR CPNA
Treffer	52 records in 20 trials

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-3789: Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Nr.	Ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
1	Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, et al. Efficacy, safety and quality of life in a multi-center, randomized, placebo-controlled trial on peanut oral immunotherapy in peanut allergic children. Allergy. 2017; 72:141	2
2	Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, et al. Efficacy, Safety, and Quality of Life in a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Low-Dose Peanut Oral Immunotherapy in Children with Peanut Allergy. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2019;7(2):479-91.e10.	2
3	Chipps BE. AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. Pediatrics. 2019;144: S.31-.	7
4	Aimmune Therapeutics I. PEANUT ALLERGY STUDY. https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2015%E2%80%90004257%E2%80%9041%E2%80%90NL. 2015. [Zugriff am: 06.10.2021]	7
5	Aimmune Therapeutics I. Real World, Open Label, QOL Assessment of Peanut Immunotherapy AR101 in Children and Adolescents. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03703791; 2018. [Zugriff am: 06.10.2021]	7 Keine Ergebnisse: Die Studie wurde kurz nach Aufnahme des ersten Probanden (Placebo-Arm) beendet

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-3790: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Studienregistern)

Nr.	Ausgeschlossene Studien / Studienregistereinträge	Ausschlussgrund
Clinical Trials		
1	Aimmune Therapeutics. Oral Desensitization to Peanut in Peanut-Allergic Children and Adults Using Characterized Peanut Allergen OIT. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01987817 [Zugriff am 06.10.2021]; 2013.	5
2	Aimmune Therapeutics. Oral Desensitization to Peanut in Peanut Allergic Children and Adults Using (CPNA) Peanut OIT Safety Follow-On Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02198664 [Zugriff am 06.10.2021]; 2014.	5
3	Aimmune Therapeutics. Longer-term Study of AR101 in Subjects Who Participated in a Prior AR101 Study (ARC008). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03292484 [Zugriff am 06.10.2021]; 2017.	5
4	Aimmune Therapeutics. Real World, Open Label, QOL Assessment of Peanut Immunotherapy AR101 in Children and Adolescents. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03703791 [Zugriff am 06.10.2021]; 2018.	7 Keine Ergebnisse: Die Studie wurde kurz nach Aufnahme des ersten Probanden (Placebo-Arm) beendet
5	Regeneron Pharmaceuticals. Study in Pediatric Subjects With Peanut Allergy to Evaluate Efficacy and Safety of Dupilumab as Adjunct to AR101 (Peanut Oral Immunotherapy). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03682770 [Zugriff am 06.10.2021]; 2018.	2
6	Aimmune Therapeutics. AR101 Real-World Open-Label Extension Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03337542 [Zugriff am 06.10.2021]; 2017.	5
7	Aimmune Therapeutics. Peanut Oral Immunotherapy Study of Early Intervention for Desensitization.	1

	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03736447 [Zugriff am 06.10.2021]; 2018.	
8	University Hospital Geneva. Pilot Study on Immunotherapy for the Treatment of Persistant Peanut Allergy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04974970 [Zugriff am 06.10.2021]; 2021.	2
9	Imperial College London. Boiled Peanut Immunotherapy for the Treatment of Peanut Allergy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03937726 [Zugriff am 06.10.2021]; 2019.	2
10	Massachusetts General Hospital. Oral Peanut Immunotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01324401 [Zugriff am 06.10.2021]; 2011.	2
11	University of North Carolina. Oral Peanut Immunotherapy for Peanut Allergic Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01891136 [Zugriff am 06.10.2021]; 2013.	2
12	Johns Hopkins University. Evaluating Peanut Immunotherapy Dissolving Film in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070561 [Zugriff am 06.10.2021]; 2017.	2
13	Medical University of Warsaw. High and Low Dose Oral Peanut Immunotherapy - Comparison of Efficacy and Safety. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04415593 [Zugriff am 06.10.2021]; 2020.	2
14	AstraZeneca. Effect of Ciclesonide on Quality of Life in Patients With Moderate Persistent Asthma (21 to 65 y) (BY9010/AR-101). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00305461 [Zugriff am 06.10.2021]; 2006.	2
15	Johns Hopkins University. The Safety and Efficacy of a Peanut Immunotherapy Dissolving Film for Peanut Allergy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897077 [Zugriff am 06.10.2021]; 2013.	2
16	Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust. The Grown Up Peanut Immunotherapy Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03648320 [Zugriff am 06.10.2021]; 2018.	2
17	Teva Pharmaceutical Industries. Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of BDP HFA Nasal Aerosol. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01537692 [Zugriff am 06.10.2021]; 2012.	2
18	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust. Study of Tolerance to Oral Peanut. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01259804 [Zugriff am 06.10.2021]; 2010.	2
19	University of North Carolina. Salvage Peanut Oral Immunotherapy Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251508 [Zugriff am 06.10.2021]; 2017.	2
20	University of North Carolina. Oral Immunotherapy for Peanut Allergy (PMIT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00597675 [Zugriff am 06.10.2021]; 2017.	2

21	University of North Carolina. Peanut Oral Immunotherapy and Anti-Immunoglobulin E (IgE) for Peanut Allergy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932282 [Zugriff am 06.10.2021]; 2009.	2
22	Axovant Sciences Ltd. 12-Month Open-Label Extension Study of Intepirdine (RVT-101) in Subjects With Alzheimer's Disease: MINDSET Extension. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586909 [Zugriff am 06.10.2021]; 2015.	2
23	Axovant Sciences Ltd. Study Evaluating Intepirdine (RVT-101) in Subjects With Mild to Moderate Alzheimer's Disease on Donepezil: MINDSET Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02585934 [Zugriff am 06.10.2021]; 2015.	2
EU Clinical Trials Register		
23	Aimmune Therapeutics. A MULTICENTER, OPEN-LABEL, LONG-TERM SAFETY STUDY OF AR101 CHARACTERIZED ORAL DESENSITIZATION IMMUNOTHERAPY IN SUBJECTS WHO PARTICIPATED IN A PRIOR AR101 STUDY. https://wwwclinicaltrialsregistereu/ctr-search/trial/2017-001334-26/DE [Zugriff am 06.10.2021]. 2018.	4
24	Aimmune Therapeutics. Peanut Allergy Oral Immunotherapy Study of AR101 for Desensitization in Children and Adolescents: Real-World, Open-Label, Quality of Life Study. https://wwwclinicaltrialsregistereu/ctr-search/trial/2018-000326-58/DE [Zugriff am 06.10.2021]. 2018.	7 Keine Ergebnisse: Die Studie wurde kurz nach Aufnahme des ersten Probanden (Placebo-Arm) beendet.
25	Aimmune Therapeutics. Peanut Oral Immunotherapy Study of Early Intervention for Desensitization (POSEIDON). https://wwwclinicaltrialsregistereu/ctr-search/trial/2018-001749-15/DE [Zugriff am 06.10.2021]. 2018.	1
ICTRP Search Portal (WHO)		
26	Aimmune Therapeutics. Oral Desensitization to Peanut in Peanut-Allergic Children and Adults Using Characterized Peanut Allergen OIT. NCT019878172013. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01987817 [Zugriff am 06.10.2021].	5
27	Aimmune Therapeutics. Oral Desensitization to Peanut in Peanut Allergic Children and Adults Using (CPNA) Peanut OIT Safety Follow-On Study. NCT021986642014. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02198664 [Zugriff am 06.10.2021].	5
28	Aimmune Therapeutics. PEANUT ALLERGY STUDY. EUCTR2015-004257-41-DK 2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004257-41 [Zugriff am 06.10.2021].	7
29	Aimmune Therapeutics. AR101 Real-World Open-Label Extension Study. NCT033375422017. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03337542 [Zugriff am 06.10.2021].	5
30	Aimmune Therapeutics. PEANUT ALLERGY STUDY. EUCTR2017-	7

	001334-26-GB2017. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001334-26 [Zugriff am 06.10.2021].	
31	Aimmune Therapeutics. Longer-term Study of AR101 in Subjects Who Participated in a Prior AR101 Study (ARC008). NCT032924842017. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03292484 [Zugriff am 06.10.2021].	5
32	Aimmune Therapeutics. PEANUT ALLERGY STUDY. EUCTR2016-005004-26-ES2017. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005004-26 [Zugriff am 06.10.2021].	7
33	Aimmune Therapeutics. PEANUT ALLERGY STUDY. EUCTR2016-005004-26-FR2017. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005004-26 [Zugriff am 06.10.2021].	7
34	Aimmune Therapeutics. PEANUT ALLERGY STUDY. EUCTR2016-004941-94-IE2017. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004941-94 [Zugriff am 06.10.2021].	7
35	Aimmune Therapeutics. PEANUT ALLERGY STUDY. EUCTR2016-005004-26-GB2017. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005004-26 [Zugriff am 06.10.2021].	7
36	Aimmune Therapeutics. Peanut Oral Immunotherapy Study of Early Intervention for Desensitization. NCT037364472018. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03736447 [Zugriff am 06.10.2021].	1
37	Aimmune Therapeutics. Real World, Open Label, QOL Assessment of Peanut Immunotherapy AR101 in Children and Adolescents. NCT037037912018. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03703791 [Zugriff am 06.10.2021].	7 Keine Ergebnisse: Die Studie wurde kurz nach Aufnahme des ersten Probanden (Placebo-Arm) beendet.
38	Aimmune Therapeutics. Real-World Peanut Allergy Study with subject completed questionnaires. EUCTR2018-000326-58-IE2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000326-58 [Zugriff am 06.10.2021].	5
39	Aimmune Therapeutics. Peanut Allergy Study. EUCTR2018-001749-15-FR2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001749-15 [Zugriff am 06.10.2021].	7
40	Aimmune Therapeutics. Peanut Allergy Study. EUCTR2018-001749-15-IE2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001749-15 [Zugriff am 06.10.2021].	7

41	Regeneron Pharmaceuticals. Study in Pediatric Subjects With Peanut Allergy to Evaluate Efficacy and Safety of Dupilumab as Adjunct to AR101 (Peanut Oral Immunotherapy). 2018. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03682770 [Zugriff am 06.10.2021].	2

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-3791 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-3791 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-3791 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARC003 (PALISADE).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des charakterisierten Erdnussallergens (AR101) durch Desensibilisierung von Kindern und jungen Erwachsenen im Alter von 4 bis 55 Jahren mit Erdnussallergie
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, internationale, randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen- Phase-III-Studie, Zuteilungsverhältnis 3:1 (AR101:Placebo) <u>Arm A:</u> 1. Initiale Dosiseskalation (1 - 2 Tage) Dosierung von 0,5 / 1 / 1,5 / 3 / 6 mg AR101 im Abstand von 20 - 30 min an Tag 1; 3 mg AR101 an Tag 2 (3 mg Dosis als Teil der Dosissteigerung) 2. Aufdosierung (20 - 40 Wochen) Zunehmende tägliche Dosierung mit zweiwöchigen Dosissteigerungen: 3 / 6 / 12 / 20 / 40 / 80 / 120 / 160 / 200 / 240 / 300 mg täglich AR101 3. Erhaltungstherapie (24 - 28 Wochen): 300 mg AR101 täglich <u>Arm B:</u> Gleiche Verabreichung wie in Arm A mit farblich identischen Kapseln und Sachets. Das Placebo-Präparat besteht nur aus farblich und geschmacklich identischem Trägermaterial.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Protokolländerung 1 (Global) – 14.12.2015</u> - Neuer sekundärer Wirksamkeitsendpunkt: FAQLQ - Neuer sekundärer Sicherheitsendpunkt: Häufigkeit des vorzeitigen Studienabbruchs aufgrund von UEs oder aufgrund von chronischer/wiederkehrender Gastroenteritis (GI). - Veränderung der Ausschlusskriterien: • Veränderung von Kriterium 4, um klarzustellen, dass Patienten mit chronischer, wiederkehrender oder schwerer gastroösophagealer Refluxkrankheit ungeeignet sind.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Veränderung von Kriterium 9: Hinzufügung der intravenösen und intramuskulären Verabreichung von Steroiden. • Hinzufügen eines Kriteriums, um Patienten mit Mastzellstörungen in der Vorgeschichte auszuschließen. • Hinzufügen eines Kriteriums, um Patienten mit bekannter Allergie gegen Hafer auszuschließen. - Entfernen der Option, Reismehl als Basis für Placebo in der *DBPCFC* zu verwenden. - Modifizierung der Exit-*DBPCFC*, um klarzustellen, dass Patienten, welche bei der Screening-*DBPCFC* auf 1 mg Erdnussprotein reagierten, die Exit-*DBPCFC* mit 1 mg Erdnussprotein starten müssen. - Hinzufügen einer Ausnahme, um Patienten, welche das Studienprodukt aufgrund von chronischen / wiederkehrenden gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen 15 oder mehr Tage nicht einnehmen konnten, die weitere Studienteilnahme bei einer Dosis von 20 mg oder weniger ermöglichen zu können. - Hinzufügen von Anweisungen für das weitere Beobachten von Patienten, welche aufgrund von chronischen / wiederkehrenden gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen die Studie beendeten. <u>Protokolländerung 2 (Regionsspezifisch, Europa) – 25.04.2016</u> - Hinzufügen eines explorativen Endpunktes, um die Zufriedenheit mit der Behandlung besser einschätzen zu können. Hierfür wurden der TSQM-9 und eine Abschlusserhebung genutzt, in der auch Fragen zum Geschmack gestellt wurden. - Hinzufügen eines Kriteriums, um Patienten, welche allergisch auf Adrenalin oder Bestandteile davon reagieren, auszuschließen. - Modifikation der Studienprodukt-Vorbereitung, Administration und Dosierungsanweisungen: • Erhöhung der Zeitspanne, in der das Produkt nach Vorbereitung (Vermischen mit Nahrung) eingenommen werden kann, von sofort auf 4 Stunden nach Vermischen mit dem Träger-Nahrungsmittel • Hinzufügen einer Aufbewahrungsfrist für die Studienproduktmischung von bis zu 24 Stunden, wenn die Vorbereitung einer neuen Dosis nicht möglich war. • Hinzufügen einer Einschränkung, um die Einnahme nach anstrengendem Training hinauszuzögern, bis der Patient keine Anzeichen eines hypermetabolischen Zustandes mehr aufwies. - Einschluss von trizyklischen Antidepressiva zu den verbotenen Medikamenten. - Hinzufügen von Anweisungen zum Essen/Erdnussallergietraining für die Patienten und deren Eltern/Betreuer. - Klarstellung, dass die 80%ige Wahrscheinlichkeit mindestens ein unerwünschtes Ereignis zu beobachten auf Grundlage von zwei Stichprobengrößen berechnet wurde: • Auf Grundlage der Stichprobengröße von ARC003 ist die Hintergrundrate für unerwünschte Ereignisse 4,3 pro 1000 Patienten • Basierend auf der Gesamtstichprobengröße von ARC003, ARC001, ARC002 und ARC004 ist die Hintergrundrate von unerwünschten Ereignissen 2,9 pro 1000 Patienten. <u>Protokolländerung 3 (Regionsspezifisch, Nordamerika) – 11.08.2016</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Modifizierung des Ausschlusskriteriums 12: • Klarstellung, dass der Gebrauch aller therapeutischer Antikörper ausgeschlossen war, wobei Omalizumab als Beispiel genannt wurde. • Klarstellung, dass der Gebrauch von therapeutischen Antikörpern, jeglicher investigativer Immuntherapie oder jeglicher immunmodulierender Therapie in den letzten 6 Monaten verboten war. - Hinzufügen eines explorativen Endpunktes, um eine optionale Biomarker-Substudie einzuschließen. <u>Protokolländerung 4 (Global) – 31.07.2017</u> - Modifizierung des Studiendesigns, um die verblindete Behandlung nach der Exit-*DBPCFC* in Studie ARC003 bis zur Eintrittsmöglichkeit in die Folgestudie ARC004 weiterhin verblindet durchzuführen. - Modifizierung der Altersspanne: • Veränderung der Altersspanne von 4 - 55 Jahren zu 4 - 17 Jahren für die primären und sekundären Zielsetzungen der Studie. • Klarstellung, dass die Altersspanne für den primären und die sekundären Endpunkte bei 4 - 17 Jahren liegt, sofern nicht anderweitig angegeben. - Hinzufügen einer Definition für das Studienende - Aufteilen des primären Wirksamkeitsendpunktes für Nordamerika und Europa. - Änderung des primären Wirksamkeitsendpunktes für Europa von der Toleranz einer einzelnen Höchstdosis von mindestens 600 mg zu 1000 mg Erdnussprotein. - Aufteilen der wichtigen sekundären Endpunkte für Europa und Nordamerika. - Hinzufügen eines neuen wichtigen sekundären Endpunktes für Nordamerika: Bestimmung des Anteils von Patienten zwischen 18 und 55 Jahren, die eine einmalige Höchstdosis von mindestens 600 mg (1043 mg kumulativ) Erdnussprotein mit nicht mehr als geringen Symptomen bei der Exit-*DBPCFC* tolerieren. - Modifizierung von wichtigen sekundären Endpunkten für Europa: • Hinzufügen eines Endpunktes zur Bestimmung des Anteils von Patienten zwischen 4 und 17 Jahren, die eine einmalige Höchstdosis von mindestens 600 mg (1043 mg kumulativ) Erdnussprotein mit nicht mehr als geringen Symptomen bei der Exit-*DBPCFC* tolerieren. • Modifizierung des letzten wichtigen sekundären Endpunktes um eine Altersgruppe einzuschließen: Bestimmung des Anteils von Patienten zwischen 18 und 55 Jahren, der eine einmalige Höchstdosis von mindestens 1000 mg (2043 mg kumulativ) Erdnussprotein mit nicht mehr als geringen Symptomen bei der Exit-*DBPCFC* toleriert. - Modifizierung von weiteren sekundären und Sicherheitsendpunkten: • Modifizierung aller sekundärer Sicherheitsendpunkte, um die folgenden 5 Altersgruppen einzuschließen: 4 - 17 Jahre, 4 - 11 Jahre, 12 - 17 Jahre, 18 - 55 Jahre, 4 - 55 Jahre. • Hinzufügen eines sekundären Sicherheitsendpunktes, um die Schwere der unerwünschten Ereignisse, welche in Verbindung mit versehentlicher Aufnahme von Erdnüssen und anderen allergenen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Lebensmitteln stehen, zu messen. - Modifizierung von explorativen Endpunkten: • Hinzufügen eines explorativen Endpunktes, um den primären Wirksamkeitsendpunkt für die Altersklassen 4 - 11 Jahre, 12 - 17 Jahre und 4 - 55 Jahre zu wiederholen. • Hinzufügen eines explorativen Endpunktes, um die ersten drei wichtigen sekundären Endpunkte und alle anderen sekundären Endpunkte in den Altersklassen 4 - 11 Jahre, 12 - 17 Jahre, 18 - 55 Jahre und 4 - 55 Jahre zu wiederholen. • Klarstellung, dass die optionale Biomarker-Unterstudie nur für Studienzentren in Nordamerika geplant war. - Modifizierung der Überwachung unerwünschter Ereignisse, um einen Bewertungsausschuss einzuführen. - Modifizierung der Analysepopulation, um eine „Completer"-population und eine modifizierte ITT-Population einzuschließen. - Modifizierung der Stichprobengröße, um die Anzahl der Patienten, welche in der primären Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen werden, bereitzustellen. - Hinzufügen von Berechnungen für die statistische Power, um einen Behandlungseffekt in der Europa spezifischen primären Wirksamkeitsanalyse festzustellen. Das Protokoll wurde siebenmal für länderspezifische und standortspezifische Änderungen angepasst. Vor der globalen Änderung 4 erlaubten sechs standortspezifische Änderungen den Probanden, die Behandlung nach der Exit-*DBPCFC* in der Studie ARC003 verblindet fortzusetzen, bis die Folgestudie ARC004 zur Einschreibung freigegeben wurde. Die Protokolländerung 4.1 (27. September 2017) wurde für Deutschland durch die Protokolländerung 4 geändert, um den Abschluss der Studie im Dezember 2017 zu ermöglichen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschluss-kriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** - Alter von 4 - 55 Jahren - Klinische Vorgeschichte von Erdnussallergie bzw. Allergie gegen erdnusshaltige Lebensmittel - Anteil anti-Erdnuss IgE AK von ≥ 0,35 kUA/L (bestimmt durch ImmunoCAP (ehem. UniCAP™) Immunoassay innerhalb der vorherigen 12 Monate) und/oder Erdnuss-Pricktest von > 3 mm im Vergleich zur Negativkontrolle - Aufzeigen von dosislimitierenden Symptomen bei ≤ 100 mg Erdnussprotein während der Screening-*DBPCFC*, durchgeführt nach den PRACTALL (PRACTical ALLergy) Richtlinien (Practical Issues in Allergology, Initiative der EAACI und der American Academy of Allergy, Asthma and Immunology) - Schriftliche Einwilligung der Teilnehmer sowie ggf. zusätzlich von deren Eltern/Erziehungsberechtigen - Weibliche Teilnehmer im gebärfähigen Alter: Verwendung von Empfängnisverhütung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Keine Überschneidung mit der Adresse eines anderen Teilnehmers **Ausschlusskriterien** - Bekannte Herz-Kreislauf-Erkrankung sowie unkontrollierter Bluthochdruck oder chronische, therapiebedürftige Erkrankungen (ausgenommen sind Asthma, atopische Dermatitis oder Rhinitis), welche ein Risiko hinsichtlich einer nötigen Anpassung der Therapie oder Diät aufweisen - Auftreten von lebensbedrohenden Anaphylaxien oder anaphylaktischen Schocks in den letzten 60 Tagen vor der Screening-*DBPCFC* - Aktuelle Diagnose einer eosinophilen Ösophagitis (EoE) oder gastrointestinaler Erkrankung, chronischer, wiederkehrender oder schwerer gastroösophagealer Reffluxkrankheit, sowie das Auftreten von Symptomen der Dysphagie oder wiederkehrende gastrointestinale (GI) Symptome unklarer Herkunft - Teilnahme an anderen klinischen interventionellen Studien - Innerhalb einer Aufbauphase in einer Immuntherapie für ein anderes Allergen - Schweres Asthma (Kriterien 5 oder 6 des National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), 2007), sowie moderates Asthma (Kriterien 1 - 4 des National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), 2007), falls unkontrolliert (definiert durch einen der folgenden Punkte): o Einsekundenkapazität (FEV1) < 80 % des Normwertes für Alter, Geschlecht und Körpergröße, oder forcierte Vitalkapazität (FEV1/FVC) < 75 %, unabhängig der Zugabe eventueller Medikationen (Alter > 6 und fähig zur Spirometrie) o Inhalative Kortikosteroide (ICS) in einer täglichen Dosierung von > 500 mcg Fluticason (oder vergleichbare ICS, s. NHLBI Dosierungstabelle) o Aufenthalt im Krankenhaus innerhalb des letzten Jahres aufgrund von Asthma oder eine Aufnahme in der Notaufnahme innerhalb der letzten 6 Monate - Verwendung von steroidbasierten Medikamenten (intravenös/IV, intramuskulär/IM oder oral/O) in einer der folgenden Weisen: o Tägliche orale Einnahme von Steroiden in einem Zeitraum > 1 Monat innerhalb des letzten Jahres *oder* o „Steroid-burst“ Behandlung (M oder IV) innerhalb der letzten 3 Monate vor Randomisierung *oder* o Mehr als zwei orale „steroid-bursts“ (IM oder IV) Behandlungen innerhalb des letzten Jahres mit einer Dauer von einer Woche oder länger - Unfähigkeit zur Beendigung der Einnahme von Antihistaminika 5 Halbwertszeiten vor dem ersten Tag der initialen Dosiseskalation, des Pricktest oder der Screening-*DBPCFC* - Fehlen eines dem Teilnehmer verträglichen Trägerlebensmittels - Einnahme eines therapeutischen Antikörpers, sowie Teilnahme an einer Erdnuss-Immuntherapie oder jeglicher Immunmodulationstherapie (ausgenommen Kortikosteroide) innerhalb der letzten 6 Monate - Einnahme von beta-Blockern (oral), ACE-Hemmern, AT1 Rezeptorblockern (ARB) oder Kalziumkanalblockern - Schwangerschaft und Stillzeit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Identische Anschrift wie ein anderer Teilnehmer der Studie - Teilnahme in einer klinischen Studie in den letzten 30 Tagen oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten des zu untersuchenden Produktes (den entsprechend längeren Zeitraum) - Entwicklung von dosislimitierenden Symptomen bei Placebo während der Screening-*DBPCFC* - Aktuelle Diagnose einer Mastzellstörung (inkl. Mastozytose, Urticaria pigmentosa und hereditärem sowie idiopathischen Angioödems) - Haferallergie - Hypersensibilität gegen Adrenalin und alle seine Trägerstoffe
4b	Studien-organisation und Ort der Studien-durchführung	Sponsor der Studie war Aimmune Therapeutics, Inc. 8000 Marina Blvd, Suite 300 Brisbane, CA 94005USA Es waren insgesamt 69 Studienzentren beteiligt: USA (49), Kanada (5), Großbritannien (3), Schweden (1), Spanien (3), Niederlande (2), Italien (1), Irland (1), Deutschland (3), Dänemark (1)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Screening- und nachfolgende Exit-*DBPCFC*:</u> Während des Screenings und nach der Behandlungsphase, falls das Studienmedikament mit der Zieldosis von 300 mg/Tag über mindestens 24 Wochen eingenommen wurde, wurde für alle Patienten eine zweitägige *DBPCFC* durchgeführt. Hierbei bekamen die Patienten an einem Tag Erdnussmehl mit ca. 50 % Proteingehalt und am anderen Tag Hafermehl in aufsteigender Dosierung in einem Trägernahrungsmittel alle 20 - 30 Minuten verabreicht, wobei Erdnuss- und Hafermehl mit künstlichen Geschmacksstoffen maskiert wurden. Die Tage der Provokationen durften dabei maximal 7 Tage auseinander liegen. Dosierungsstufen Screening-*DBPCFC*: 1 / 3 / 10 / 30 / 100 mg Erdnussprotein (kumulativ 144 mg) Dosierungsstufen Exit- *DBPCFC*: (1) / 3 / 10 / 30 / 100 / 300 / 600 / 1000 (kumulativ 2043 / 2044 mg) (Start bei 1 mg, falls die Screening-*DBPCFC* nach 1 mg abgebrochen werden musste oder nach Ermessen des Arztes) <u>Interventionsarm:</u> Die Prüfintervention ist in drei aufeinander folgende Abschnitte unterteilt, Einnahme von AR101 oral in Trägernahrungsmittel gemischt: 1. Initiale Dosiseskalation (2 Tage) Dosierung von 0,5 / 1 / 1,5 / 3 / 6 mg AR101 im Abstand von 20 - 30 min an Tag 1, wobei Teilnehmer, die eine Dosis von ≥ 3 mg an Tag 1 nicht tolerieren, als „Eskalationsversager“ aus der Studie genommen werden. Alle anderen Teilnehmer erhalten an Tag 2 eine Dosierung von 3 mg AR101: - Keine oder milde, nicht dosislimitierende Symptome an Tag 2: Nächste Phase - Moderate/schwere Symptome an Tag 2: „escalation failures“ aus Studie genommen 2. Dosissteigerung (20 - 40 Wochen) Zunehmende tägliche Dosierung in zweiwöchigen Intervallen 3 / 6 / 12 / 20 / 40 / 80 / 120 / 160 / 200 / 240 / 300 mg AR101

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Die Dosis bleibt gleich oder wird erniedrigt, sobald ein Asthmaschub oder ein Schub einer atopischen Krankheit auftritt, und wird wieder planmäßig erhöht, sobald diese überwunden sind - Teilnehmer, die die höchste Dosis von 300 mg AR101 / Tag nach 40 Wochen nicht erreichen, werden als „Aufdosierungsversager“ aus der Studie genommen 3. Erhaltungstherapie (24 - 28 Wochen): Nach Erreichen der 300 mg / Tag Dosis wird diese Dosis für weitere 24 Wochen unverändert beibehalten, wobei die Phase auch um 4 Wochen, bis zu einer maximalen Behandlungsdauer von 68 Wochen, erweitert werden kann. <u>Kontrollarm:</u> Gleiche Verabreichung wie im Interventionsarm mit farblich identischen Kapseln und Sachets. Das Placebopräparat besteht nur aus farblich und geschmacklich identischem Trägermaterial
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Anteil an Teilnehmern, welche in der Exit-*DBPCFC* bei einer Dosis von mind. 1043 mg Erdnussprotein (kumulativ) keine oder nur milde Symptome zeigen <u>Wichtige sekundäre Endpunkte:</u> - Anteil der Teilnehmer, welche in der Exit-*DBPCFC* mind. 443 mg Erdnussprotein (kumulativ) tolerieren - Der maximale Grad der Schwere der Symptome bei jeder Dosis Erdnussprotein innerhalb des Exit-*DBPCFC* - Der Anteil Teilnehmer, die in der Exit-*DBPCFC* mind. 2043 mg Erdnussprotein (kumulativ) tolerieren <u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u> - Die bei der Exit-*DBPCFC* maximal erzielte Dosis, bei der keine oder nur milde Symptome auftreten - Veränderungen der Basisline hinsichtlich der maximal tolerierten Dosis (MTD) von Erdnussprotein in der *DBPCFC* - Verwendung von Epinephrin (Adrenalin) als Notfallmedikation in der *DBPCFC*: Exit-*DBPCFC* vs. Screening-*DBPCFC* - Veränderungen der Level an Erdnuss-spezifischen IgE und IgG_4 AK im Serum sowie Änderungen im Quaddeldurchmesser beim Pricktest - Einschätzung der Lebensqualität mittels spezifischer Fragebögen: • FAQLQ: Food allergy related quality of life questionnaire • FAIM: Food allergy independent measure questionnaire <u>Sekundäre Sicherheitsendpunkte:</u> - Die Sicherheit der Erdnuss OIT wird auf Basis auftretender (S)UE evaluiert - Verwendung von Epinephrin (Adrenalin) als Notfallmedikation während der jeweiligen Phasen der OIT - Häufigkeit der Anaphylaxien während der jeweiligen Phasen der OIT - Häufigkeit allergischer Reaktionen (Hypersensitivität) UEs: Aufdosierung vs. Erhaltungstherapie - Häufigkeit der versehentlichen Einnahme von Erdnüssen oder anderen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		allergenen Lebensmitteln - Häufigkeit der vorzeitigen Beendigung der Dosierung aufgrund von UEs oder aufgrund von chronischen/wiederkehrenden gastrointestinalen Beschwerden - Teilnehmer mit Asthma: Bewertung der Asthmakontrolle mittels Asthma Control Test Fragebogen <u>Explorative Endpunkte:</u> - Zufriedenheit mit der Behandlung mittels Treatment Satisfaction Fragebogen (TSQM-9) - Einschätzung des Geschmacksempfindens
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden durch die globale Protokolländerung 4 vom 31.07.2017 deutlich modifiziert: - Es wurden für Europa und Nordamerika unterschiedliche primäre Endpunkte festgelegt. Der europäische primäre Endpunkt wurde geändert in Tolerierung von 1000 mg (vormals 600 mg) Erdnussprotein in der Exit-*DBPCFC* Grund für die Änderung waren regulatorische Anforderungen der europäischen regulatorischen Behörden.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Studie ARC003 wurde eine Fallzahl von ungefähr 500 Patienten, die 3:1 randomisiert werden, festgelegt, um mit einer ausreichenden statistischen Power einen Behandlungseffekt in der primären Wirksamkeitsanalyse feststellen zu können. Außerdem liegt bei der angegebenen Patientenzahl die Chance mindestens ein unerwünschtes Ereignis bei den mit AR101 behandelten Patienten zu beobachten bei 80 %. Zudem wurde die statistische Power an den separaten europäischen primären Endpunkt angepasst (siehe globale Protokolländerung 4 vom 31.07.2017 unter Item 3b)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischen-analysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studien-abbruch	Es wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomi-sierung, Erzeugung der Behandlungs-folge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen	Die Randomisierung erfolgte durch IXRS (interactive voice or web-based response system).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifikationsfaktoren waren die Region (Nordamerika oder Europa) und die Altersgruppe (4 - 17 Jahre und 18 - 55 Jahre). Ein zentraler Randomisierungsplan mit zufällig permutierten Blöcken mit zufälliger Größe wurde von einem unverblindeten unabhängigen Statistiker für die Nutzung im IXRS-System zusammengestellt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Geheimhaltung der Randomisierung wurde durch folgende Maßnahmen im Laufe der Studie sichergestellt: Identische Verpackung für AR101 und Placebo durch eine externe Firma (CoreRx, Inc. (Clearwater, FL, US)). Behandelnde und behandelte Personen blieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet. Die Zuteilung der Medikation und des Placebos erfolgte durch die externe Firma Almac Clinical Services (Souderton, PA, US and Craigavon, United Kingdom).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/ Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/ Patienten den Gruppen zu?	Der Randomisierungsplan wurde durch einen unabhängigen unverblindeten Statistiker erstellt, die Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgte durch IXRS.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Die Prüfpräparate waren äußerlich nicht unterscheidbar. Im Ausnahmefall konnte die Behandlung bei einem medizinischen Notfall für das behandelnde Personal entblindet werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	AR101 und Placebo wurden oral eingenommen. Beide Produkte waren je nach Menge identisch verpackt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die statistischen Analysen der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte und das statistische Programmieren von Tabellen, Listen und Darstellungen wurden mithilfe des Programmes SAS durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die primäre Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten wird bei pädiatrischen Probanden im Alter von 4 - 17 Jahren durchgeführt. Zusätzliche Analysen werden anhand der folgenden Untergruppen von Alter, geographischer Region oder Alter und geographischer Region durchgeführt. Altersgruppe: - Im Alter von 4 - 11 Jahren - Im Alter von 12 - 17 Jahren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Im Alter von 18 - 55 Jahren - Im Alter von 4 - 55 Jahren Geographische Region: - Nordamerika (NA) - Europa (EU)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/ Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 555 b) 551 (413 AR101; 138 Placebo) (ITT) c) 551 (413 AR101; 138 Placebo) (ITT) sowie Completer: 442 (314 AR101; 128 Placebo)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausge-	In der mit AR101 behandelten Gruppe (n=416) erhielten 413 Patienten AR101, drei Patienten erhielten kein AR101: - Einwilligung widerrufen (n=1) - Randomisierungsfehler (n=1) - Einschlusskriterien nicht erfüllt (n=1) Von 416 auf AR101 randomisierten Patienten brachen 102 Patienten die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	schlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Studie ab: - Einwilligung widerrufen (n=41) - Unerwünschtes Ereignis (n=40) - Aufdosierungsversager (n=6) - Eskalationsversager (n=4) - Versagen während der Erhaltungsphase (n=1) - Arztentscheidung (n=1) - Anderes (n=9) In der mit Placebo behandelten Gruppe (n=139) erhielten 138 Patienten Placebo, drei Patienten erhielten kein Placebo: - Einwilligung widerrufen (n=1) Von 139 auf Placebo randomisierten Patienten brachen 11 Patienten die Studie ab: - Einwilligung widerrufen (n=7) - Unerwünschtes Ereignis (n=2) - Eskalationsversagen (n=1) - Anderes (n=9)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 22.12.2015 gescreent und am 15.01.2016 behandelt. Die letzte Visite des letzten Patienten fand am 21.12.2017 statt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

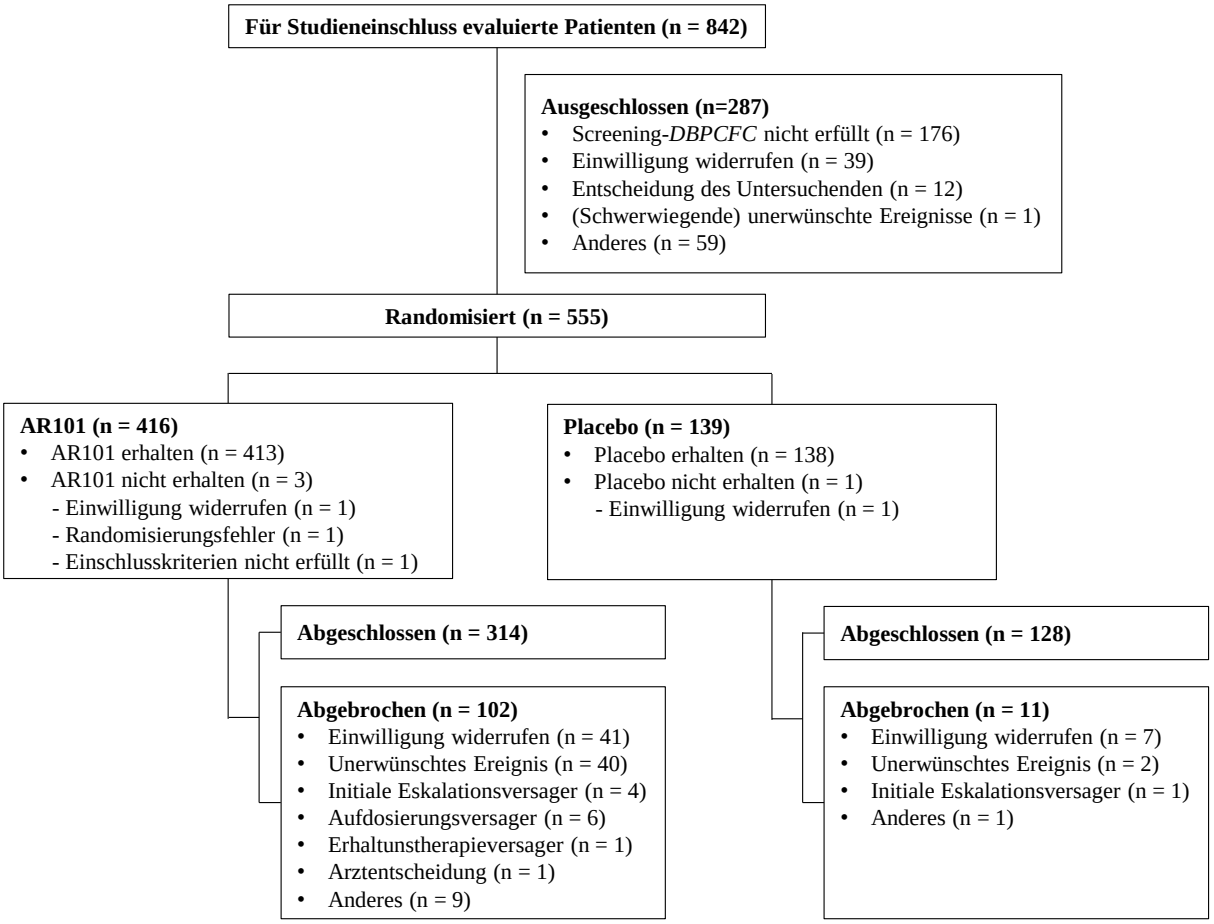


Abbildung 4-8: Flussdiagramm des Patientenflusses der Studie ARC003 (PALISADE).

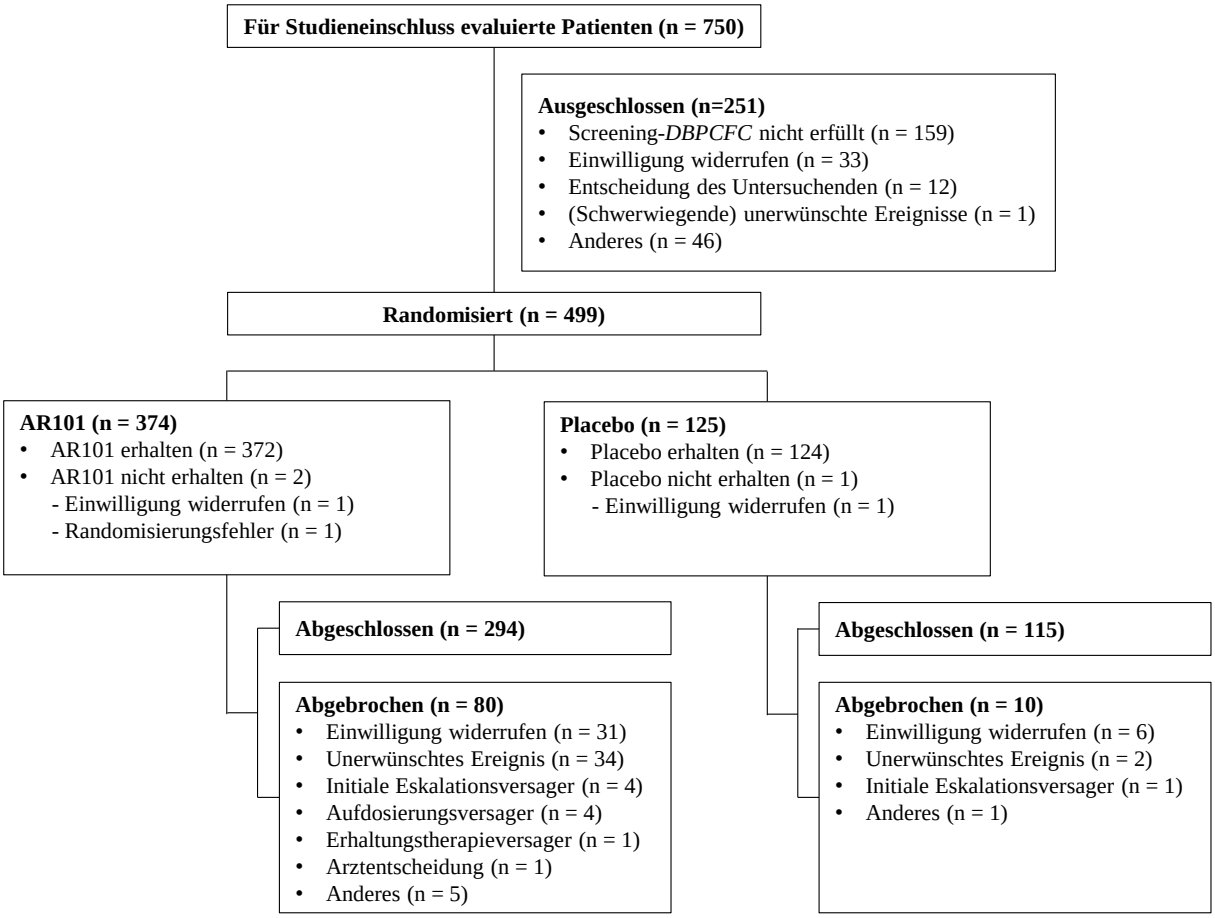


Abbildung 4-9: Flussdiagramm des Patientenflusses der Studie ARC003 (PALISADE) für die für die Nutzenbewertung relevante Population von 4 - 17 Jahren.

Tabelle 4-3792 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARC004

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit des charakterisierten Erdnussallergens (AR101) hinsichtlich alternativer Dosierungsintervalle in der Erhaltungstherapie (stetige Hochdosierungsphase).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, internationale, zweiarmige, offene, weiterführende Phase-III-Studie zur Untersuchung alternativer Dosierungsintervalle während der Hochdosierungsphase innerhalb der AR101 Immuntherapie (OIT) zur Hyposensibilisierung von Kindern und Erwachsenen mit Erdnussallergie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien),	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** - Abschluss der Studie ARC003 - Schriftliche Einwilligung der Teilnehmer (Erwachsene) bzw. der Eltern/Sorgeberechtigten (Minderjährige) - Schriftliche Einwilligung minderjähriger Teilnehmer, wenn angebracht z.B. ab einem Alter von ca. 7 Jahren - Weibliche Teilnehmer im gebärfähigen Alter: Verwendung von Empfängnisverhütung **Ausschlusskriterien:** - Verfrühte Beendigung der Studie ARC003 - Es gelten dieselben ARC003 Ausschlusskriterien hinsichtlich Krankheitsvorgeschichte des Teilnehmers - Jeglicher Gesundheitszustand des Teilnehmers, der aus Sicht des durchführenden Arztes die Teilnahme aus Gründen der Sicherheit nicht zulässt - Gilt nur für Gruppe 2: Das Aufzeigen von moderaten oder schweren Symptomen in der Abschluss Provokation (Exit-*DBPCFC*, double-blind placebo-controlled food challenge) bei ≤ 443 mg Erdnussprotein (kumulativ)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie war Aimmune Therapeutics, Inc. 8000 Marina Blvd, Suite 300 Brisbane, CA 94005USA Es waren insgesamt 65 Studienzentren in Europa und Nordamerika beteiligt: USA (47), Kanada (5), Europa (13)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Gruppe 1 (Placebo Crossover):</u> Die Intervention ist in fünf aufeinander folgende Abschnitte unterteilt, Einnahme von AR101 oral in Vehikelnahrungsmittel gemischt: 1. Initiale Dosiseskalation (2 Tage) Dosierung von 0,5 / 1 / 1,5 / 3 / 6 mg AR101 im Abstand von 20 - 30 min an Tag 1, wobei Teilnehmer, die eine Dosis von ≥ 3 mg an Tag 1 nicht tolerieren, als initiale Eskalationsversager aus der Studie genommen werden. Alle anderen Teilnehmer erhalten an Tag 2 eine Dosierung von 3 mg. 2. Aufdosierung (20 - 40 Wochen) Zunehmende tägliche Dosierung in zweiwöchigen Intervallen 3 / 6 / 12 / 20 / 40 / 80 / 120 / 160 / 200 / 240 / 300 mg AR101 - Die Dosis bleibt gleich oder wird erniedrigt, sobald ein Asthmaschub oder ein Schub einer atopischen Krankheit auftritt, und wird wieder planmäßig erhöht, sobald diese überwunden sind - Teilnehmer, die die höchste Dosis von 300 mg AR101/Tag nach 40 Wochen nicht erreichen, werden als „escalation failures“ aus der Studie genommen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Erhaltungstherapie (24 - 28 Wochen): Nach Erreichen der 300 mg/Tag Dosis wird diese Dosis für weitere 24 Wochen unverändert beibehalten, wobei die Phase auch um 4 Wochen, bis zu einer maximalen Behandlungsdauer von 68 Wochen, erweitert werden kann. 4. Post Erhaltungstherapie *DBPCFC* Falls das Studienmedikament mit der Zieldosis von 300 mg/Tag über mindestens 24 Wochen eingenommen wurde, wurde eine zweitägige *DBPCFC* durchgeführt. Hierbei bekamen die Patienten an einem Tag Erdnussmehl mit ca. 50 % Proteingehalt und am anderen Tag Hafermehl in aufsteigender Dosierung in einem Trägernahrungsmittel alle 20 - 30 Minuten verabreicht, wobei Erdnuss- und Hafermehl mit künstlichen Geschmacksstoffen maskiert wurden. Die Tage der Provokation durften dabei maximal 7 Tage auseinander liegen. Dosierungsstufen Post-Erhaltungstherapie *DBPCFC*: 3 / 10 / 30 / 100 / 300 / 600 / 1000 / 2000 (kumulativ 4043 mg) 5. Erweiterte Erhaltungstherapie Phase Alle Teilnehmer, die bei der Erhaltungstherapie *DBPCFC* ≥ 434 mg AR101 (kumulativ) tolerieren, erhalten weiterhin 300 mg/Tag AR101, wobei die Intervalle von täglich (QD) über jeden zweiten Tag (QOD), zweimal die Woche (BIW), einmal die Woche (QW) bis alle zwei Wochen (QOW) verlängert werden. Die Anpassung erfolgt basierend auf den erhaltenen Daten aus Gruppe 2 alle 8 - 24 Wochen. <u>Gruppe 2 (Aktives Rollover):</u> Teilnehmer, die in ARC003 mit AR101 behandelt wurden und bei der ARC003 Exit-*DBPCFC* eine kumulative Dosis von 443 mg Erdnussprotein tolerierten, konnten in Studie ARC004 in Gruppe 2 eingeschlossen werden. Da diese Patienten sich schon in Studie ARC003 der initialen Dosiseskalation, der Aufdosierung und der Erhaltungsphase unterzogen haben, kamen sie direkt in die erweiterte Erhaltungstherapie Phase, wo sie in drei Kohorten aufgeteilt werden. <u>Kohorte 1</u>: Tägliche Einnahme von 300 mg AR101 für 28 Wochen mit anschließender Exit-*DBPCFC* (siehe unten). <u>Kohorte 2:</u> Einnahme von 300 mg AR101 alle zwei Tage für 4 Wochen, anschließend zweimal wöchentlich für 24 Wochen. Danach folgt die Exit-*DBPCFC* (siehe unten). <u>Kohorte 3:</u> 1:1:1 Randomisierung auf drei Behandlungsstrategien: <u>3a:</u> 300 mg AR101 täglich für 56 Wochen, anschließende Exit-*DBPCFC*. <u>3b:</u> 300 mg AR101 täglich für 28 Wochen, danach jeden zweiten Tag für 4 Wochen und anschließend zweimal pro Woche für 24 Wochen mit folgender Exit-*DBPCFC* (siehe unten). <u>3c:</u> 300 mg AR101 täglich für 28 Wochen, danach jeden zweiten Tag für 4 Wochen, anschließend zweimal pro Woche für 24 Wochen und abschließend wöchentlich für 28 Wochen, gefolgt von der Exit-*DBPCFC* (siehe unten). Die Evidenz aus den Kohorten bezüglich der Realisierbarkeit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und Sicherheit des Anpassens der Dosierung auf ein größeres Intervall wird genutzt, um die geplanten Intervallsteigerungen der anderen Kohorten im Laufe der Studie anzupassen. Dieses Vorgehen wird von einem Sicherheitsbeobachtungsausschuss überprüft. Finale Exit-*DBPCFC*: Alle Patienten, die in die erweiterte Erhaltungstherapie eingeschlossen waren, nahmen an einer finalen Exit-*DBPCFC* mit einer maximalen kumulativen Dosis von 4043 mg Erdnussprotein teil. Anschließend konnten sie in die Studie ARC008 eingeschlossen werden, sofern eine kumulative Dosis von mindestens 443 mg Erdnussprotein toleriert wurde.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: - Sicherheit, ermittelt anhand der Häufigkeit von Dosierungssymptomen, unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über die Gesamtstudiendauer Sekundäre Sicherheitsendpunkte: - Häufigkeit der anaphylaktischen Reaktionen - Häufigkeit der Verwendung von Epinephrin als Notfallmedikation - Häufigkeit der UEs, welche zu Therapieabbrüchen oder -verzögerungen führten - Häufigkeit von UEs in jeder Behandlungsgruppe, welche zum Beenden eines erweiterten Dosierungsintervalls führten. - Häufigkeit von gastrointestinalen UEs von Interesse - Häufigkeit versehentlich dem Lebensmittelallergen ausgesetzt zu sein - Asthmatiker: Veränderungen der Asthmakontrolle (Asthma Control Test Fragebogen) - Häufigkeit der oben genannten Sicherheitsendpunkte in der jeweiligen Behandlungsphase Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: - Der Anteil an Teilnehmern einer Gruppe, welcher während der Exit-*DBPCFC* eine Dosis von mind. 1043 mg Erdnussprotein (kumulativ) toleriert - Der Anteil an Teilnehmern einer Gruppe, welcher während der Exit-*DBPCFC* eine Dosis von mind. 443 mg Erdnussprotein (kumulativ) toleriert - Der Anteil an Teilnehmern einer Gruppe, welcher während der Exit-*DBPCFC* eine Dosis von 4043 mg Erdnussprotein (kumulativ) toleriert - Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein und Veränderung zwischen der Baseline (Screening-*DBPCFC* der Studie ARC003), der Post-Erhaltungstherapie (Exit-*DBPCFC* der Studie ARC003 für Gruppe 2) und jeder finalen Exit-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		DBPCFC nach erweiterter Erhaltungstherapie - Maximaler Schweregrad der auftretenden Symptome bei jeder Dosis der Post-Erhaltungstherapie (Exit-*DBPCFC* der Studie ARC003 für Gruppe 2) und jeder finalen Exit-*DBPCFC* nach erweiterter Erhaltungstherapie - Häufigkeit der Verwendung von Epinephrin als Notfallmedikation bei der Post-Erhaltungstherapie (Exit-*DBPCFC* der Studie ARC003 für Gruppe 2) und jeder finalen Exit-*DBPCFC* nach erweiterter Erhaltungstherapie - Einschätzung der Lebensqualität der Teilnehmer mittels spezifischer Fragebögen: • FAQLQ: Food allergy related quality of life questionaire • FAIM: Food allergy independent measure questionaire - Zufriedenheit mit der AR101 Behandlung (mit TSMQ-9 Fragebogen, Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication V9, und zusätzlichen Fragen) - Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE und IgG4 Konzentration - Veränderungen im Quaddeldurchmesser im Pricktest
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der Einschluss in diese Studie war nur möglich, wenn vorher die Studie ARC003 abgeschlossen wurde. Daher ist die Fallzahl abhängig von der Menge der Patienten, die nach Abschluss der Vorgängerstudie weiterhin Interesse zeigten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung	Nicht zutreffend

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die statistischen Analysen der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte und das statistische Programmieren von Tabellen, Listen und Darstellungen wurden mithilfe des Programmes SAS durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die primäre Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten wird bei pädiatrischen Probanden im Alter von 4 - 17 Jahren durchgeführt,
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) nicht zutreffend b) nicht zutreffend c) nicht zutreffend
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	nicht zutreffend
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 28.12.2016 Studienende: 31.05.2019

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde vor dem geplanten Studienende abgebrochen, da nicht genug Daten vorlagen, um ein Dosierungsintervall von einmal wöchentlich oder höher vor dem Sicherheitsüberwachungsausschuss zu rechtfertigen. Die geringen Größen der Kohorten und die zurzeit verfügbaren Daten liefern nicht genug Sicherheit, um ein Dosisintervall von mehr als zweimal pro Woche zu testen.
a: nach CONSORT 2010.		

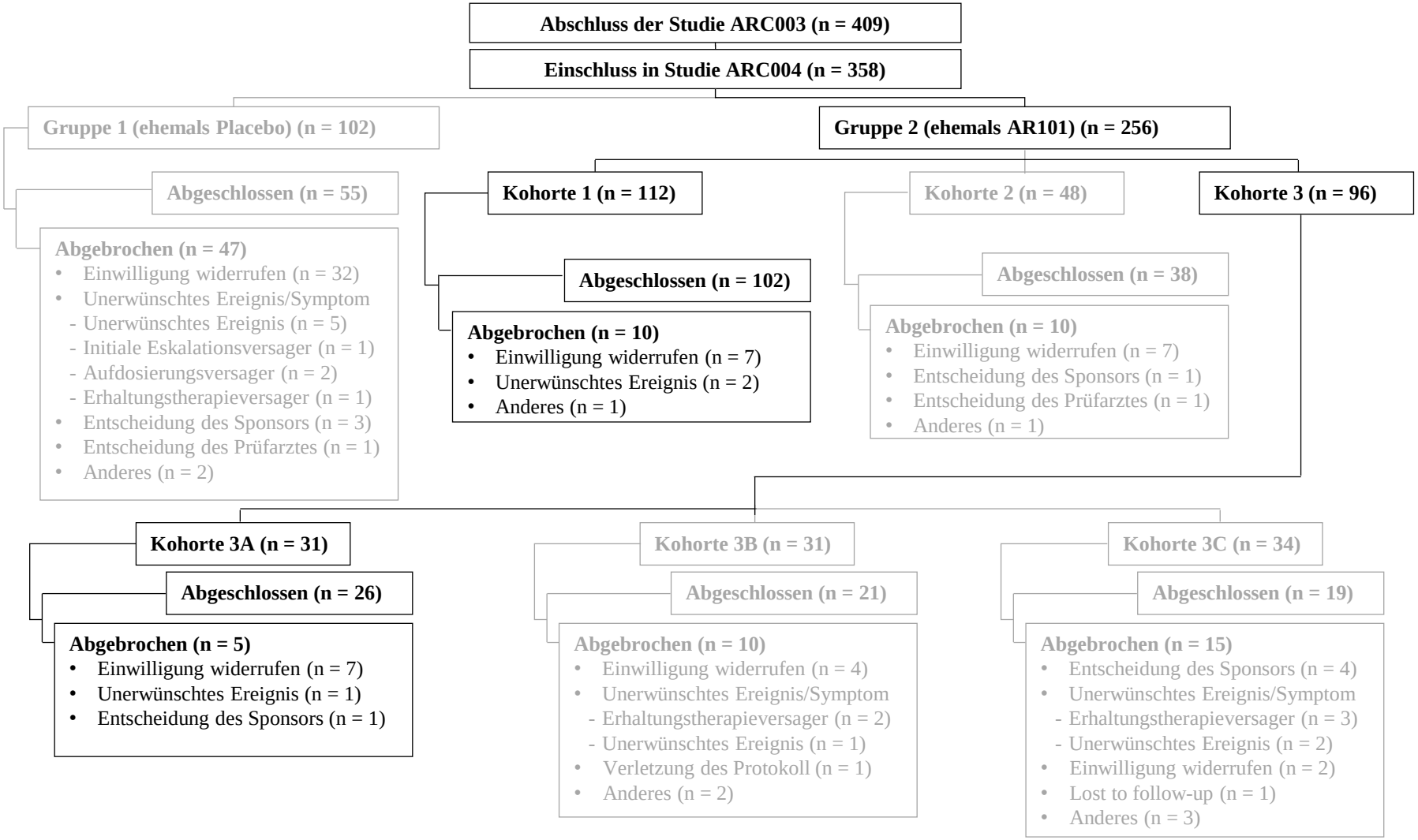


Abbildung 4-10: Flussdiagramm des Patientenflusses der Studie ARC004 (4 - 17 Jahre).
Die Kohorten 1 und 3A der Gruppe 2 entsprechen der Dosierung gemäß Fachinformation und stellen die für die Nutzenbewertung relevante Population dar (hervorgehoben).

Tabelle 4-3793 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARC010 (ARTEMIS).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Studie zur Wirksamkeit von AR101 (Erdnuss-Allergen) innerhalb einer bis zu 6-monatigen oralen Immuntherapie (OIT) zur Desensibilisierung von Kindern im Alter von 4 bis 17 mit Erdnussallergie hinsichtlich verminderter Reaktion auf das Erdnussallergen. Sekundär: - Aufzeigen der Sicherheit von AR101 durch Messen der Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen - Evaluieren der immunologischen Effekte einer oralen Erdnuss-Immuntherapie
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Europäische, multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von AR101 zur Desensibilisierung von Kindern mit Erdnuss-Allergie mittels CODIT™, Zuteilungsverhältnis 3:1 (AR101:Placebo) <u>Arm A:</u> 1. Initiale Dosiseskalation (2 Tage) Dosierung von 0,5 / 1 / 1,5 / 3 / 6 mg AR101 im Abstand von 20 - 30 min an Tag 1, 3 mg AR101 an Tag 2 2. Aufdosierung (20 - 40 Wochen) Zunehmende tägliche Dosierung in zweiwöchigen Intervallen 3 / 6 / 12 / 20 / 40 / 80 / 120 / 160 / 200 / 240 / 300 mg AR101 3. Erhaltungstherapie (12 - 26 Wochen): 300 mg AR101 pro Tag für 12 Wochen, weitere Einnahme, wenn die Gesamtbehandlungsdauer nicht 56 Wochen überschreitet. <u>Arm B:</u> Gleiche Verabreichung wie in Arm A mit farblich identischen Kapseln und Sachets. Das Placebo besteht nur aus farblich und geschmacklich identischem Trägermaterial.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Protokolländerung 1, Version 2.0 (Global) – 16.01.2017</u> - Veränderung von Einschlusskriterium 3, um die obere Grenze des Serum IgE zu Erdnuss-Verhältnisses zu entfernen und Individuen mit einem Verhältnis von mindestens 35 kUA/L einzuschließen. - Eine explorativ biochemisch-molekulare Substudie wurde eingeführt, um die Beziehung von Nahrungsallergien und anderen GI-Erkrankungen zu untersuchen. <u>Protokolländerung 2, Version 3.0 (Global) – 26.09.2017</u> - Definition des Endes der Studie hinzugefügt. - Veränderung der Ausschlusskriterien: • Veränderung des dritten Kriteriums: die Definition einer chronischen Krankheit schließt auch

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Autoimmunerkrankungen und Malignome ein. • Veränderung des siebten Kriteriums: Behandlungsdauer verlängert und verschiedene Möglichkeiten einer vorangegangenen Immuntherapie hinzugefügt. • Ausschlusskriterien hinzugefügt: ▪ Jeder Zustand, der aus Sicht des untersuchenden Arztes Sicherheitsbedenken hervorruft. ▪ Unfähigkeit, dem Studienprotokoll zu folgen. ▪ In einem Verhältnis mit oder in Abhängigkeit vom Sponsor der Studie oder des untersuchenden Arztes stehend. ▪ Vorangegangener Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenmissbrauch. - Veränderung der Verhütungsmittel: • Überprüfung der Empfängnisverhütung zu den Studienschritten Aufdosierung und Erhaltungstherapie hinzugefügt. • Veränderung der akzeptierten Verhütungsmethoden im Rahmen einer Studienteilnahme. • Zusätzliche Anforderung an das Personal der Studienzentren, Fragen zur Sexualgeschichte zu stellen und Beratung anzubieten. - Basophiler Aktivierungstest aus optionaler Substudie in die Hauptstudie verschoben. - Aufhebung des optionalen zusätzlichen Bluttests nach fünf bis zehn Tagen nach dem Screening. - Aufhebung der explorativen biochemisch-molekularen Substudie aus Protokolländerung 1. - Klarstellung des maximalen Blutvolumens, welches am Studientag entnommen werden darf. - Hinzufügen von Informationen über die Notfall-Entblindungsprozedur, falls das interaktive Antwortsystem nicht erreichbar war. - Entfernen der Körpertemperaturmessung als Vitalzeichen nach Dosisgabe. - Einführung der Möglichkeit der Abweichung vom Studienprotokoll für den behandelnden Arzt, wenn eine unmittelbare Gefahr für den Patienten besteht. - Hinzufügen von Meldungspflicht für unerwünschte Ereignisse (schwere und moderate), unerwünschte Reaktionen und Schwangerschaften. - Definition von versehentlichem Auftreten einer Nahrungsmittelallergie, schweren unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen assoziiert mit Verwendung von Epinephrin als unerwünschte Ereignisse von Interesse. - Abschnitt für klinisch signifikante Laborwerte hinzugefügt. - Abschnitt für Beobachtung und Protokollierung von unerwünschten Ereignissen hinzugefügt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Protokolländerung 3, Version 4.0 (Global) – 28.08.2018 - Klarstellung, dass Individuen die verblindete Studie ARC010 fortsetzen konnten, wenn die Folgestudie ARC008 am Untersuchungsstandort noch nicht verfügbar war. - Klärung der Berechtigung der Probanden für die Einschreibung in die Folgestudie ARC008. - Hinzufügen einer zusätzlichen Dosieroption, die in Ausnahmefällen verabreicht werden kann, um Flexibilität für Personen mit Terminproblemen sicherzustellen, die eine kontinuierliche Dosierung benötigen. - Bereitstellungen von Informationen im Fall einer vorzeitigen Studienschließung. - Anpassung der Dosisleitlinie basierend auf klinischer Erfahrung mit AR101 und um eine Anpassung der Dosis im Ermessen des behandelnden Arztes im Falle einer Verwendung von Epinephrin nach einer allergischen Reaktion auf das Medikament zu ermöglichen. - Wegfallen der täglichen Tagebuchanforderung während der 6-monatigen Sicherheits-Nachbeobachtungsphase für Patienten, die Dosisunterbrechungen > 7 Tage aufgrund von GI-unerwünschten Ereignissen hatten oder wegen den GI unerwünschten Ereignissen die Studie früher beenden mussten. - Basophiler Aktivierungstest als Studienziel und Endpunkt entfernt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** - Kinder von 4 bis 17 Jahren - Diagnostizierte Erdnuss-Allergie - Nachweis von anti-Erdnuss IgE-Antikörpern (≥ 0,35 kU_A/L, kilo Units Antikörper pro Liter, bestimmt durch ImmunoCAP/UniCAPTM Immunassay) innerhalb der vorangegangenen 12 Monate und/oder positiver Pricktest (Quaddeldurchmesser von > 3 mm im Vergleich zur Negativkontrolle) - Auftreten von dosislimitierenden Symptomen bei oder vor 300 mg Erdnussprotein während der Screening-*DBPCFC* durchgeführt nach den PRACTALL (PRACTical ALLergy) Richtlinien (Practical Issues in Allergology, Initiative der EAACI und der American Academy of Allergy, Asthma and Immunology) - Schriftliche Einwilligung der Teilnehmer (Erwachsene) bzw. der Eltern/Sorgeberechtigten (Minderjährige) - Schriftliche Einwilligung minderjähriger Teilnehmer, wenn angebracht z.B. ab einem Alter von ca. 7 Jahren - Weibliche Teilnehmer im gebärfähigen Alter: Verwendung von Empfängnisverhütung **Ausschlusskriterien:** - Bekannte Vorgeschichte einer Herz-Kreislauf-Erkrankung sowie unkontrollierter Bluthochdruck

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Teilnehmer, die innerhalb der vorangegangenen 60 Tage vor Screening einen lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock oder eine Anaphylaxie erlitten - Vorgeschichte einer chronischen Erkrankung (ausgenommen Asthma, atopische Dermatitis oder allergische Rhinitis, einschließlich Autoimmunerkrankung und Malignome innerhalb der vorangegangen 5 Jahre), bei der ein signifikantes Risiko besteht, die Behandlung während der Studie anpassen zu müssen - Vorgeschichte einer eosinophilen Ösophagitis (EoE), einer anderen eosinophilen Gastroenteritis (GI), chronischer, wiederkehrender oder schwerer gastroösophagealer Reffluxkrankheit, sowie das Aufzeigen von Symptomen der Dysphagie oder GI - Teilnahme in einer klinischen Studie in den letzten 30 Tagen oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten des zu untersuchenden Produktes (den entsprechend längeren Zeitraum) - Teilnehmer, die bereits mind. eine Dosis AR101 erhalten haben - Teilnahme an einer anderen Erdnuss-spezifischen Immuntherapie innerhalb der vorangegangenen 5 Jahre - Derzeitige Teilnahme an einer Immuntherapie, in der die Erhaltungsphase noch nicht erreicht ist - Schweres Asthma (Kriterien 5 oder 6 des National Heart, Lung, and Blood Institute NHLBI von 2007) - Mildes oder moderates Asthma (Kriterien 1 - 4 des National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI von 2007), falls unkontrolliert (definiert durch einen der folgenden Punkte): • Einsekundenkapazität (FEV1) < 80 % des Normwertes für Alter, Geschlecht und Körpergröße, oder Einsekundenkapazität//forcierte Vitalkapazität (FEV1/FVC) < 75 %, mit oder ohne Kontrollmedikation, nur bei Patienten > 6 Jahren, die fähig waren, den Spirometrie-Test durchzuführen) oder • Inhalative Kortikosteroide (ICS) in einer täglichen Dosierung von > 500 µg Fluticason (oder vergleichbaren ICS nach NHLBI Dosierungstabelle) oder • ein Aufenthalt im Krankenhaus innerhalb des letzten Jahres aufgrund von Asthma • eine Aufnahme in der Notaufnahme innerhalb der letzten 6 Monate - Verwendung von steroidbasierten Medikamenten (intravenös/IV, intramuskulär/IM oder oral/O) in einer der folgenden Weisen: • Tägliche orale Einnahme von Steroiden in einem Zeitraum von > 1 Monat innerhalb des vorangegangenen Jahrs oder • Steroid-Behandlung (auch Stoßtherapie) innerhalb der letzten 3 Monate vor Studieneintritt oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Mehr als zwei orale Steroid-Behandlungen innerhalb des vorangegangenen Jahres mit einer Dauer von einer Woche oder länger - Unfähigkeit, die Einnahme von Antihistaminika 5 Halbwertszeiten vor dem ersten Tag der initialen Dosiseskalation, Pricktest oder der *DBPCFC* zu beenden - Nichtvorhandensein eines verträglichen Träger-Lebensmittels, welches beim Teilnehmer keine allergischen Reaktionen auslöst - Einnahme eines therapeutischen Antikörpers oder anderer Immunmodulatoren (ausgenommen Aeroallergene, Immuntherapien mit Gift oder Kortikosteroiden) innerhalb der vorangegangenen 6 Monate vor dem Screening - Einnahme von beta-Blockern (oral), Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmern, AT1-Rezeptorblockern (ARB) oder Kalziumkanalblockern - Schwangerschaft oder Stillzeit - Identische Anschrift wie ein anderer Teilnehmer der Studie - Teilnehmer, die in der Screening-*DBPCFC* bei Einnahme des Placebos dosis-limitierende Symptome aufzeigen - Vorgeschichte einer Mastzellstörung (inkl. Mastozytose, Urticaria pigmentosa, chronischer Idiopathie oder chrionischer Nesselsucht (ausgenommen einfache Dermographismen) und hereditärem sowie idiopathischen Angioödems) - Allergie gegen Hafer - Unverträglichkeit/Hypersensibilität gegenüber Epinephrin (oder den Trägerstoffen) - Sicherheitsbedenken des untersuchenden Arztes - Teilnehmer, die in einem Verhältnis oder Abhängigkeit zum Sponsor stehen (Interessenskonflikt) - Vorgeschichte von Alkohol und/oder Drogenmissbrauch
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie war Aimmune Therapeutics, Inc. 8000 Marina Blvd, Suite 300 Brisbane, CA 94005USA Es waren insgesamt 17 Studienzentren in Europa beteiligt: Frankreich (4), Deutschland (2), Irland (2), Italien (1), Spanien (3), UK (5)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Vorhergehende Screening- und nachfolgende Exit-*DBPCFC*:</u> Während des Screenings und nach der Behandlungsphase, falls das Studienmedikament mit der Zieldosis von 300 mg/Tag über mindestens 12 Wochen eingenommen wurde, wurde für alle Patienten eine zweitägige *DBPCFC* durchgeführt. Hierbei bekamen die Patienten an einem Tag Erdnussmehl mit ca. 50 % Proteingehalt und am anderen Tag Hafermehl in aufsteigender Dosierung in einem Trägernahrungsmittel alle 20 - 30 Minuten verabreicht, wobei Erdnuss- und Hafermehl mit künstlichen Geschmacksstoffen maskiert wurden und beide nach Erdnuss schmeckten. Die Provokationen durften dabei maximal 7 Tage auseinander liegen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosierungsstufen Screening-*DBPCFC*: 1 / 3 / 10 / 30 / 100 / 300 mg Erdnussprotein (kumulativ 444 mg) Dosierungsstufen Exit-*DBPCFC*: (1) / 3 / 10 / 30 / 100 / 300 / 600 / 1000 (kumulativ 2043 / 2044 mg) (Start bei 1 mg, falls die Screening-*DBPCFC* nach 1 mg abgebrochen werden musste oder nach Ermessen des Arztes) <u>Interventionsarm:</u> Die Prüfintervention ist in drei aufeinander folgende Abschnitte unterteilt. AR101 wurde in ein Trägernahrungsmittel gemischt und oral eingenommen: 1. Initiale Dosiseskalation (2 Tage) Dosis von 0,5 / 1 / 1,5 / 3 / 6 mg AR101 im Abstand von 20 - 30 min an Tag 1, an Tag 2 wird eine Dosis von 3 mg AR101 verabreicht. Alle Teilnehmer, die eine Dosis von ≥ 3 mg an Tag 1 oder Tag 2 nicht tolerieren, werden als initiale Eskalations-Versager („initial escalation failure“) gewertet und aus dem weiteren Studienverlauf ausgeschlossen. 2. Aufdosierung (20 - 40 Wochen) Tägliche Einnahme der Studienmedikation mit Dosissteigerung in zweiwöchigen Intervallen: 3, 6, 12, 20, 40, 80, 120, 160, 200, 240 und 300 mg. Dabei gilt: - Die Dosis bleibt gleich oder wird verringert, sobald ein Asthmaschub oder ein Schub einer atopischen Krankheit auftritt, und wird wieder planmäßig erhöht, sobald der Schub abgeklungen ist. - Teilnehmer, die die höchste tägliche Dosis von 300 mg AR101/Placebo nach 40 Wochen nicht erreichen gelten als Eskalationsversager („escalation failures“). 3. Erhaltungstherapie (12 - 16 Wochen): Tägliche Einnahme der Studienmedikation mit einer Dosis von 300 mg für 12 Wochen. Eine Erweiterung um 4 Wochen oder bis zu einer Gesamtbehandlungsdauer von 56 Wochen, je nachdem was zuerst eintritt, möglich. <u>Kontrollarm:</u> Gleiche Verabreichung wie im Interventionsarm mit farblich identischen Kapseln und Sachets. Das Placebo besteht nur aus farblich und geschmacklich identischem Trägermaterial.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Anteil an Teilnehmern, welcher während der Exit-*DBPCFC* bei einer Dosis von mind. 2043 mg Erdnussprotein (kumulativ) keine oder nur milde Symptome zeigt <u>Wichtige sekundäre Endpunkte:</u> - Der Anteil an Teilnehmern, welcher während der Exit-*DBPCFC* bei einer Dosis von mind. 1043 mg Erdnussprotein (kumulativ) keine oder nur milde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Symptome zeigt - Der Anteil an Teilnehmern, welcher während der Exit-*DBPCFC* bei einer Dosis von mind. 443 mg Erdnussprotein (kumulativ) keine oder nur milde Symptome zeigt - Der maximale Schweregrad der Symptome, welche bei der jeweiligen Dosis innerhalb der Exit-*DBPCFC* auftreten <u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u> - Die bei der Exit-*DBPCFC* maximal erzielte Dosis, bei der keine oder nur milde Symptome auftreten - Veränderungen der maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein im Vergleich von Screening und Exit-*DBPCFC* - Häufigkeit der Verwendung von Epinephrin als Notfallmedikation im Vergleich von Screening und Exit-*DBPCFC* - Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE und IgG4 Konzentration - Änderungen im Quaddeldurchmesser beim Pricktest - Einschätzung der Lebensqualität der Teilnehmer mittels spezifischer Fragebögen: • FAQLQ: Food allergy related quality of life questionaire • FAIM: Food allergy independent measure questionnaire <u>Sekundäre Sicherheitsendpunkte:</u> - Sicherheit, ermittelt anhand von Dosierungssymptomen, unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen - Häufigkeit der Verwendung von Epinephrin als Notfallmedikation während der jeweiligen Phasen der Studie - Häufigkeit und Schweregrad der während der jeweiligen Phasen der Studie auftretenden Anaphylaxien - Häufigkeit und Schweregrad der während der jeweiligen Phasen der Studie aufgrund der Behandlung auftretenden allergischen Reaktionen - Häufigkeit versehentlicher Einnahme von Erdnüssen oder anderen Allergenen sowie der Schweregrad der Symptome der daraus resultierenden Reaktionen - Häufigkeit frühzeitlicher Beendigung der Dosierung aufgrund von unerwünschten Ereignissen - Häufigkeit frühzeitlicher Beendigung der Dosierung aufgrund von chronischer und/oder wiederkehrender Gastroenteritis (GI) - Patienten mit Asthma: Einschätzung der Asthmakontrolle mittels Asthma Control Test Fragebogen (ACT) des National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI von 2007) <u>Explorative Endpunkte:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Zufriedenheit der AR101 Behandlung (ermittelt durch TSMQ-9 Fragebogen, Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication V9) - Einschätzung der Geschmackswahrnehmung (Geschmack und Nachgeschmack)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Studie ARC010 wurde eine Fallzahl von ungefähr 160 Patienten, die 3:1 randomisiert werden, festgelegt, um mit einer ausreichenden statistischen Power einen Behandlungseffekt in der primären Wirksamkeitsanalyse feststellen zu können. Durch das Heranziehen der Ergebnisse aus der Studie ARC001 zeigt sich, dass mit einer 80 % Wahrscheinlichkeit eine Ansprechrate von mindestens 39 % in der AR101-Gruppe zu rechnen ist.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Interimsanalyse durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch IXRS (*interactive voice or web-based response system*).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Geheimhaltung der Randomisierung wurde durch folgende Maßnahmen im Laufe der Studie sichergestellt: Identische Verpackung für AR101 und Placebo durch eine externe Firma (CoreRx, Inc. (Clearwater, FL, US)). Behandelnde und behandelte Personen blieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet. Die Zuteilung der Medikation und des Placebos erfolgte durch die externe Firma Almac Clinical Services (Souderton, PA, US and Craigavon, United Kingdom).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte durch die Firma Array Biostatistics, LLC (Wilmington, NC, US)
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht	a) Ja b) Ja c) Ja Die Prüfpräparate waren äußerlich nicht unterscheidbar. Wenn nicht aufgrund von Sicherheitsmaßnahmen (z.B. medizinische

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Behandlung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen), wurden Patienten, die für die Exit-*DBPCFC* geeignet waren, nicht entblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	AR101 und Placebo wurden oral eingenommen. Beide Produkte waren je nach Menge identisch verpackt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die statistischen Analysen der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte und das statistische Programmieren von Tabellen, Listen und Darstellungen wurden mithilfe des Programmes SAS durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Analyse des primären und der wichtigen sekundären Endpunkte wird für die folgenden Altersgruppen der ITT Population und der Abschlusspopulation durchgeführt: - Kinder von 4 - 11 Jahren - Jugendliche von 12 - 17 Jahren
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 175 b) 175 (132 AR101; 43 Placebo) c) 175 (132 AR101; 43 Placebo) sowie Completer: 146 (106 AR101; 40 Placebo)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 26.06.2017 behandelt. Der letzte Patientenbesuch fand am 15.02.2019 statt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

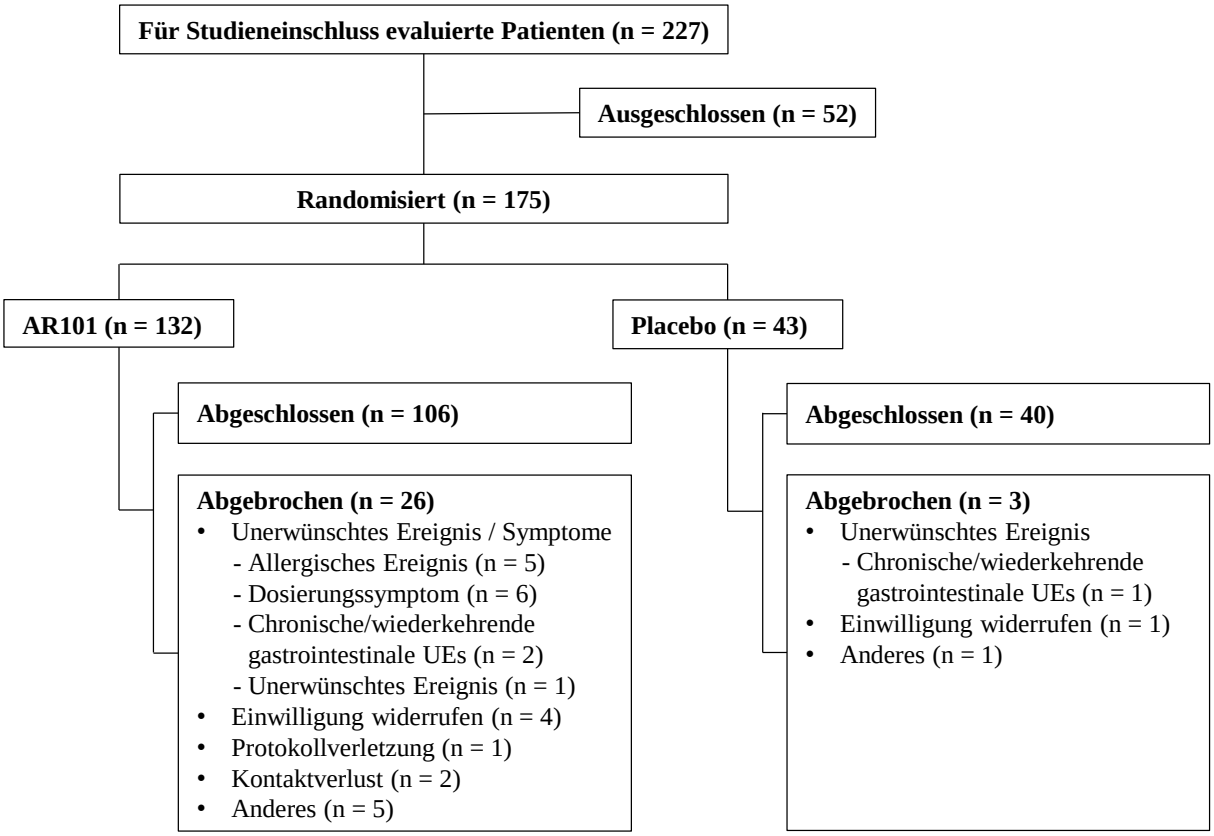


Abbildung 4-11: Flussdiagramm des Patientenflusses der Studie ARC010 (ARTEMIS).

Tabelle 4-3794 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARC007 (RAMSES).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Verträglichkeit und Sicherheit von AR101 (Erdnussallergen) innerhalb einer bis zu 6-monatigen oralen Immuntherapie (CODIT™) von Kindern im Alter von 4 bis 17 mit Erdnussallergie. Sekundär: Die Charakterisierung der Häufigkeit aller während der Studie auftretenden unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen (UEs), insbesondere anaphylaktische Reaktionen, gastrointestinale Symptome, versehentliche Freisetzung von Allergenen, Verwendung von Epinephrin sowie Asthmakontrolle und Veränderung immunologischer Parameter.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Phase-III-Sicherheitsstudie, Zuteilungsverhältnis 2:1 (AR101:Placebo) <u>Arm A:</u> 1. Initiale Dosiseskalation (2 Tage)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosierung von 0,5 / 1 / 1.5 / 3 / 6 mg AR101 im Abstand von 20 - 30 min an Tag 1, 3 mg AR101 an Tag 2 2. Aufdosierung (20 - 40 Wochen) Zunehmende tägliche Dosierung in zweiwöchigen Intervallen 3 / 6 / 12 / 20 / 40 / 80 / 120 / 160 / 200 / 240 / 300 mg AR101 3. Erhaltungstherapie (2 Wochen) Tolerieren einer Dosis von 300 mg AR101 für 2 Wochen nach dem Ansteigen der Dosierung gilt als erfolgreiches Abschließen der Studie. <u>Arm B:</u> Gleiche Verabreichung wie in Arm A mit farblich identischen Kapseln und Sachets. Das Placebo besteht nur aus farblich und geschmacklich identischem Trägermaterial.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Protokolländerung 1 (Global) – 28.02.2017</u> - Anpassung des Studientitels von "Sicherheit der Charakterisierten oralen Desensibilisierungsimmuntherapie (CODIT™) mit AR101 bei Kindern und Erwachsenen mit Erdnussallergie" zu „Reale marktunterstützende Erfahrungsstudie zu AR101 bei Kindern von 4 - 17 Jahren (RAMSES)" - Altersspanne von 4 - 55 Jahre zu 4 - 17 Jahre angepasst - Hinzufügen eines explorativen sekundären Endpunktes, um die Veränderung des TNSS bei Patienten mit allergischer Rhinitis zu messen - Modifizieren der Einschlusskriterien: • Vereinheitlichen der Anforderungen für Immunmarker für alle Patienten: Erdnuss-spezifische IgE Serumwerte wurden auf ≥ 14 kUA/L und der durchschnittliche Pricktest-Quaddeldurchmesser auf ≥ 8 mm über der Negativkontrolle (Kochsalzlösung) während des Screenings gelegt • Anpassen der Definition der klinischen Historie der Erdnussallergie, um die Nutzung von Erdnuss-spezifischen IgE Werten und den Pricktest zur Diagnose von Erdnussallergie bei Kindern mit einer Historie von objektiven Allergiesymptomen einzuschließen - Patientenzahl von 400 auf 440 erhöht - Verlängern der Studiendauer von 22 bis 42 Wochen auf 22 bis 48 Wochen, um den Patienten, welche Schwierigkeiten mit der Tolerierung von 300 mg haben, entgegenzukommen - Stratifizierung nach Altersklasse (4 - 11 Jahre und 12 - 17 Jahre) zur sicheren 2:1 Randomisierung - Anpassen des Studiendesigns, sodass sich Patienten in Follow-on Studien eintragen können: Mit AR101 behandelte Patienten in ARC011 für eine Erhaltungstherapie, mit Placebo behandelte Patienten zum Start der Behandlung mit AR101 in ARC008 - Hinzufügen von Informationen zur Berichterstattung von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von klinischem Interesse - Modifizieren des Essensplans von Tag 1 von Flüssignahrung auf normales Essen - Ersetzen von Anhang 2 „Kriterien zur Bestimmung der Historie einer überzeugenden klinischen allergischen Reaktion auf Erdnüsse während des Screenings“ durch „Systeme und Beispiele von Symptomen, welche an akuten IgE-vermittelten Reaktionen auf Essen beteiligt sind“ <u>Protokolländerung 2 (Global) – 27.09.2017</u> - Anpassen des Studiendesigns, um Patienten die verblindete Behandlung weiterhin zu ermöglichen, bis die passendende Follow-on Studie (ARC011 oder ARC008) am Studienzentrum verfügbar waren - Hinzufügen von Anweisungen für ungeplante Visiten und deren Zeiten für Patienten, welche die doppelblinde Behandlung fortsetzen, um sicherzustellen, dass die Abschluss Prozeduren in einem angemessenen Zeitrahmen durchgeführt wurden, bevor der Patient in eine Follow-on Studie eingeschlossen wird. Außerdem Klarstellung, dass das Teilnehmen an einer Follow-on Studie optional war - Erhöhung der Anmeldungszahl von 440 auf 500 Patienten, um sicherzustellen, dass für eine integrierte Sicherheitsanalyse zwischen den Studien genug Sicherheitsdaten verfügbar waren - Erweitern des Screeningzeitraums von 15 Tagen auf 21 Tage, um die Flexibilität für das Abschließen der Bewertung zu erhöhen und die Zeitplanung für Patienten zu verbessern
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** - Kinder von 4 bis 17 Jahren - Diagnostizierte IgE vermittelte Erdnussallergie, wobei innerhalb von 2 Stunden nach Kontakt mit Erdnuss einzelne oder kombinierte allergische Symptome auftreten (Einfluss auf Hautbild, GI Trakt, Atmungswege, Herz-Kreislaufsystem) - Durchschnittlicher Quaddeldurchmesser beim Pricktest (SPT) ≥ 8 mm größer als die Negativkontrolle - Eine Konzentration von Erdnuss-spezifischen IgE Antikörpern im Serum des Teilnehmers von ≥ 14 kU_A/L während des Screenings - Schriftliche Einwilligung der Teilnehmer (Erwachsene) bzw. der Eltern/Sorgeberechtigten (Minderjährige) - Schriftliche Einwilligung minderjähriger Teilnehmer, wenn angebracht z.B. ab einem Alter von ca. 7 Jahren - Weibliche Teilnehmer im gebärfähigen Alter: Verwendung von Empfängnisverhütung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschlusskriterien: - Teilnehmer, deren Diagnose einer Erdnussallergie unklar ist - Vorgeschichte einer Herzkreislauferkrankung sowie unkontrollierten Bluthochdrucks - Einnahme von beta-Blockern (oral), Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmern, AT1 Rezeptorblockern (ARB), Kalziumkanalblockern oder trizyklischer Antidepressiva - Teilnehmer, bei denen ein lebensbedrohlicher anaphylaktischer Schock oder eine Anaphylaxie innerhalb der vorangegangenen 60 Tage vor dem Screening aufgetreten ist - Vorgeschichte einer eosinophilen Ösophagitis (EoE), einer anderen eosinophilen Gastroenteritis (GI), chronischer, wiederkehrender oder schwerer gastroösophagealer Reffluxkrankheit, sowie das Aufzeigen von Symptomen der Dysphagie oder GI - Vorgeschichte einer Mastzellstörung (inkl. Mastozytose, Urticaria pigmentosa, chronischer Idiopathie oder chrionischer Nesselsucht (ausgenommen einfache Dermographismen) und hereditärem sowie idiopathischen Angioödems) - Schweres Asthma (Kriterien 5 oder 6 des National Heart, Lung, and Blood Institute NHLBI von 2007) - Mildes oder moderates Asthma (Kriterien 1 - 4 des National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI von 2007), falls unkontrolliert (definiert durch einen der folgenden Punkte): • Einsekundenkapazität (FEV1) < 80 % des Normwertes für Alter, Geschlecht und Körpergröße, oder Einsekundenkapazität//forcierte Vitalkapazität (FEV1/FVC) < 75 %, mit oder ohne Kontrollmedikation, nur bei Patienten > 6 Jahren, die fähig waren, den Spirometrie-Test durchzuführen) oder • Inhalative Kortikosteroide (ICS) in einer täglichen Dosierung von > 500 µg Fluticason (oder vergleichbaren ICS nach NHLBI Dosierungstabelle) oder • ein Aufenthalt im Krankenhaus innerhalb des letzten Jahres aufgrund von Asthma • eine Aufnahme in der Notaufnahme innerhalb der letzten 6 Monate - Verwendung von steroidbasierten Medikamenten (intravenös/IV, intramuskulär/IM oder oral/O) in einer der folgenden Weisen: • Tägliche orale Einnahme von Steroiden in einem Zeitraum von > 1 Monat innerhalb des vorangegangenen Jahrs oder • Steroid-Behandlung (auch Stoßtherapie) innerhalb der letzten 3 Monate vor Studieneintritt oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Mehr als zwei orale Steroid-Behandlungen innerhalb des vorangegangenen Jahres mit einer Dauer von einer Woche oder länger - Vorgeschichte einer chronischen Erkrankung (ausgenommen Asthma, atopische Dermatitis oder allergische Rhinitis), bei der ein signifikantes Risiko besteht, die Behandlung während der Studie anpassen zu müssen - Unfähigkeit zur Beendigung der Einnahme von Antihistaminika 5 Halbwertszeiten vor dem ersten Tag der initialen Dosiseskalation und dem Pricktest - Nichtvorhandensein eines verträglichen Träger-Lebensmittels, welches beim Teilnehmer keine allergischen Reaktionen auslöst - Unverträglichkeit/Hypersensibilität gegenüber Epinephrin (oder den Trägerstoffen) - Einnahme eines therapeutischen Antikörpers (z.B. Omalizumab) oder anderer Immunmodulatoren (ausgenommen Aeroallergenen, Immuntherapien mit Gift oder Kortikosteroide) innerhalb der vorangegangenen 6 Monate - Teilnehmer, die bereits mind. eine Dosis von AR101 in einer vorherigen Aimmune/Allergen Research Center Studie erhalten haben - Teilnahme an einer anderen Erdnuss-spezifischen Immuntherapie innerhalb der vorangegangenen 6 Monate - Teilnahme an einer klinischen Studie in den vorangegangenen 30 Tagen oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten des zu untersuchenden Produktes (den entsprechend längeren Zeitraum) - Immuntherapie gegen ein anderes Allergen, bei der sich die Therapie noch in der Dosissteigerung befindet und die Erhaltungsdosis noch nicht erreicht wurde - Schwangerschaft oder Stillzeit - Identische Anschrift wie ein anderer Teilnehmer der Studie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie war Aimmune Therapeutics, Inc. 8000 Marina Blvd, Suite 300 Brisbane, CA 94005 USA Es waren insgesamt 67 Studienzentren in Nordamerika beteiligt: USA (62), Kanada (5)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Interventionsarm:</u> Die Prüfintervention ist in drei aufeinander folgende Abschnitte unterteilt. Die Einnahme von AR101 geschieht oral, vermischt in einem Trägernahrungsmittel: 1. Initiale Dosiseskalation (1 - 2 Tage) Dosierung von 0,5 / 1 / 1,5 / 3 / 6 mg AR101 im Abstand von 20 - 30 min an Tag 1, wobei Teilnehmer, die eine Dosis von ≥ 3

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mg an Tag 1 nicht tolerieren, als „initial day-escalation failure“ aus der Studie genommen werden. Alle anderen Teilnehmer erhalten an Tag 2 eine Dosierung von 3 mg AR101: - Keine oder milde, nicht dosislimitierende Symptome an Tag 2: gilt als Start der Dosissteigerunge - Moderate/schwere Symptome an Tag 2: „escalation failures“ aus Studie genommen 2. Aufdosierung (20 - 40 Wochen) Zunehmende tägliche Dosierung in zweiwöchigen Intervallen 3 / 6 / 12 / 20 / 40 / 80 / 120 / 160 / 200 / 240 / 300 mg AR101 - Die Dosis bleibt gleich oder wird erniedrigt, sobald ein Asthmaschub oder ein Schub einer atopischen Krankheit auftritt, und wird wieder planmäßig erhöht, sobald diese überwunden sind - Teilnehmer, die die höchste Dosis von 300 mg AR101/Tag nach 40 Wochen nicht erreichen, werden als „escalation failures“ aus der Studie genommen, haben aber die Möglichkeit, die Phase auf 48 Wochen zu verlängern, bevor sie aus der Studie genommen werden 3. Erhaltungstherapie (2 Wochen) Nach erfolgreichem Beenden der Phase, musste für 2 weitere Wochen die Dosis von 300 mg AR101 täglich gehalten werden. <u>Kontrollarm:</u> Gleiche Verabreichung wie im Interventionsarm mit farblich identischen Kapseln und Sachets. Das Placebo besteht nur aus farblich und geschmacklich identischem Trägermaterial.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Häufigkeit von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Häufigkeit frühzeitlicher Beendigung der Dosierung aufgrund von UEs - Häufigkeit frühzeitlicher Beendigung der Dosierung aufgrund von chronischer/wiederkehrender Gastroenteritis (GI) - Anteil an Teilnehmern, bei denen chronische und/oder wiederkehrende gastrointestinale UEs auftreten und innerhalb von 2, zwischen 2 und 4, zwischen 4 und 12 oder ≥ 12 Wochen nach Dosierungsstopp wieder abklingen, Häufigkeit allergischer Reaktionen (UEs, Hypersensibilität) während der Phase zunehmender Dosierung - Häufigkeit der während der Studie auftretenden Anaphylaxien - Häufigkeit der Verwendung von Epinephrin als Notfallmedikation - Häufigkeit der versehentlichen Aufnahme von Erdnüssen oder anderen Allergenen (Lebensmittel), sowie die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Schwere jeglicher daraus resultierender Reaktion - Patienten mit Asthma: Einschätzung der Asthmakontrolle mittels Asthma Control Test Fragebogen (ACT), sowie Häufigkeit der Verwendung von Notfallmedikation (kurzwirkende β-Antagonisten) - Häufigkeit von UEs, die zum frühen Rücktritt geführt haben <u>Explorative Endpunkte:</u> - Veränderungen der Konzentration von Erdnuss-spezifischen IgE und IgG_4 Antikörpern im Serum des Teilnehmers - Veränderungen des durchschnittlichen Quaddeldurchmessers im Pricktest (SPT) - Teilnehmer mit allergischer Rhinitis: Veränderungen im Summenscore der nasalen Symptome (TNSS, Total Nasal Symptome Score) - Veränderung der Lebensqualität (QoL), ermittelt durch spezifische Fragebögen: • FAQLQ (Food allergy related quality of life) • FAIM (Food allergy independent measure)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Studie ARC007 wurde eine Fallzahl von ungefähr 500 Patienten, die 2:1 randomisiert werden, festgelegt. Zusammen mit Patientendaten aus anderen Studienwird so eine ausreichende Patientenzahl von mindestens 600 erreicht, die 300 mg AR101 täglich für 6 Monate einnahm.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch IXRS (*interactive voice or web-based response system*).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Der Stratifizierungsfaktor war die Altersklasse (4 - 11 Jahre und 12 - 17 Jahre).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Geheimhaltung der Randomisierung wurde durch folgende Maßnahmen im Laufe der Studie sichergestellt: Identische Verpackung für AR101 und Placebo und Zuteilung der Studienprodukte durch eine externe Firma (PCI Pharma Services (Rockford, US)). Behandelnde und behandelte Personen blieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde durch eine unabhängige Firma (Suvoda, LLC (Conshohocken, US)) erstellt, die Randomisierung erfolgte durch IXRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Die Prüfpräparate waren äußerlich und geschmacklich nicht unterscheidbar.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	AR101 und Placebo wurden oral eingenommen. Beide Produkte waren je nach Menge identisch verpackt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die statistischen Analysen der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte und das statistische Programmieren von Tabellen, Listen und Darstellungen wurden mithilfe des Programmes SAS durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine weiteren Analysen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 506 b) 505 (337 AR101; 168 Placebo) c) 418 (260 AR101; 158 Placebo)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der	Der erste Patient wurde am 08.05.2017 behandelt. Der letzte Patientenbesuch fand am 31.08.2018 statt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

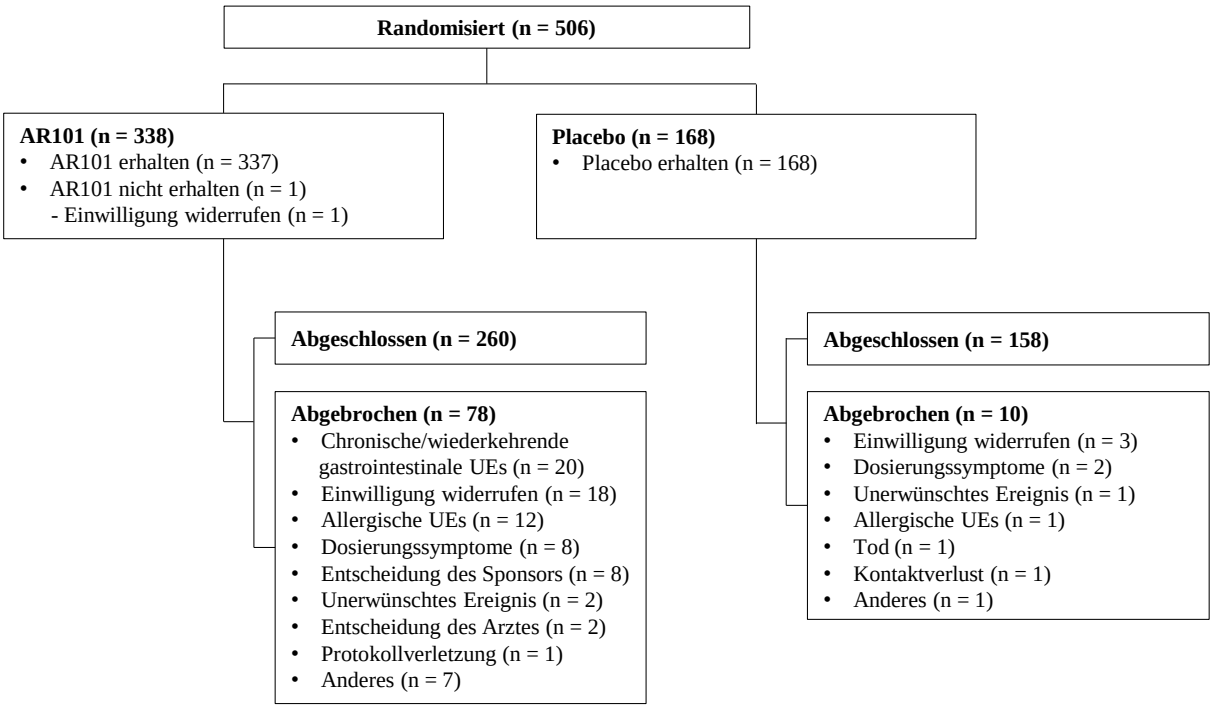


Abbildung 4-12: Flussdiagramm des Patientenflusses der Studie ARC007 (RAMSES).

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-3795 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARC003 (PALISADE)

Studie: ARC003 (PALISADE)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht der Studie ARC003 (4)	A
Statistischer Analyseplan (169)	B
Protokoll der Studie ARC003 (170)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie mit Zuteilungsverhältnis 3:1

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte als Zuteilung auf die Studienarme und wurde von einem unabhängigen, entblindeten Statistiker mittels eines Interactive Voice / web-based Response Systems (IXRS) durchgeführt.
A

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte als Zuteilung der Patienten im Verhältnis 3:1 auf die Studienarme und wurde mittels eines Interactive Voice / web-based Response Systems (IXRS) durchgeführt. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten.
A

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der Studie ARC003 wurden für die gesamte Studiendauer verblindet.
Die Randomisierung erfolgte als Zuteilung der Patienten im Verhältnis 3:1 auf die Studienarme und wurde mittels eines Interactive Voice / web-based Response Systems (IXRS) durchgeführt. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten.
A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die an der Durchführung der Studie ARC003 beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung durch den verblindet. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten.
A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der Quellen zur Methodik und den Ergebnissen der Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Publikationen, statistischer Analyseplan) liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen auf Studienebene führen können. Die Patientencharakteristika waren in beiden Behandlungsarmen zu Studienbeginn vergleichbar und alle Patienten sowie behandelnden Personen waren über die gesamt Studie verblindet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC003 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die Randomisierung erfolgte als Zuteilung der Patienten im Verhältnis 3:1 auf die Studienarme und wurde mittels eines Interactive Voice / web-based Response Systems (IXRS) durchgeführt. Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung durch den verblindet. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Daher wird das Verzerrungspotential für die Studie ARC003 (PALISADE) als niedrig eingestuft.
A, B, C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Desensibilisierung gegen Erdnuss

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Desensibilisierung gegen Erdnuss wurde mittels doppelt-verblindeter, Placebo-kontrollierter, Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*) erfasst. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC003 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Desensibilisierung gegen Erdnuss wurde mittels doppelt-verblindeter, Placebo-kontrollierter, Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*), dem Goldstandard zur Imitation einer Nahrungsmittelexposition, erfasst. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Nach Einnahme der jeweiligen Dosis wurden auftretende Symptome direkt vom Patienten sowie final vom verblindeten Studienarzt beurteilt, der nicht direkt an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war. Die Screening und Exit-*DBPCFC* eines Patienten sollten, falls möglich, vom selben verblindeten Studienarzt überwacht werden. Außerdem wurde für die Analyse das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Die Completer-Population wurde für eine Sensitivitätsanalyse herangezogen. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Reduktion der Symptomschwere

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Die Reduktion der Symptomschwere bei allergischen Reaktionen auf Erdnuss wurde mittels doppelt-verblindeter, Placebo-kontrollierter, Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*) erfasst. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC003 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die Reduktion der Symptomschwere bei allergischen Reaktionen auf Erdnuss wurde mittels doppelt-verblindeter, Placebo-kontrollierter, Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*), dem Goldstandard zur Imitation einer Nahrungsmittelexposition, erfasst. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Nach Einnahme der jeweiligen Dosis wurden auftretende Symptome direkt vom Patienten sowie final vom verblindeten Studienarzt beurteilt, der nicht direkt an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war. Die Screening und Exit-*DBPCFC* eines Patienten sollten, falls möglich, vom selben verblindeten Studienarzt überwacht werden. Außerdem wurde für die Analyse das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Die Completer-Population wurde für eine Sensitivitätsanalyse herangezogen. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Symptomfreiheit bei Simulation einer Exposition mit Erdnuss

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung erfolgte mittels doppelt-verblindeter, Placebo-kontrollierter, Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*) erfasst. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC003 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die Simulation einer Exposition mit Erdnuss wurde mittels doppelt-verblindeter, Placebo-kontrollierter, Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*), dem Goldstandard zur Imitation einer Nahrungsmittelexposition, erfasst. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Nach Einnahme der jeweiligen Dosis wurden auftretende Symptome direkt vom Patienten sowie final vom verblindeten Studienarzt beurteilt, der nicht direkt an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war. Die Screening und Exit-*DBPCFC* eines Patienten sollten, falls möglich, vom selben verblindeten Studienarzt überwacht werden. Außerdem wurde für die Analyse das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Die Completer-Population wurde für eine Sensitivitätsanalyse herangezogen. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Verwendung von Notfallmedikation in der *DBPCFC*

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verwendung von Notfallmedikation in der doppelt-verblindeten, Placebo-kontrollierten, Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*) wurde komplett verblindet erfasst. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC003 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. In der doppelt-verblindeten, Placebo-kontrollierten Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*), dem Goldstandard zur Imitation einer Nahrungsmittelexposition, wurde die Verwendung von Notfallmedikation als zur Behandlung etwaiger allergischer Symptome erfasst. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Nach Einnahme der jeweiligen Dosis wurden auftretende Symptome direkt vom Patienten sowie final vom verblindeten Studienarzt beurteilt, der nicht direkt an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war. Die Screening und Exit-*DBPCFC* eines Patienten sollten, falls möglich, vom selben verblindeten Studienarzt überwacht werden. Außerdem wurde für die Analyse das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Die Completer-Population wurde für eine Sensitivitätsanalyse herangezogen. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Inzidenz allergischer Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Alle Patienten in beiden Behandlungsarmen hielten innerhalb der Studie eine strenge Erdnusskarenz.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC003 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Alle Patienten in beiden Behandlungsarmen hielten innerhalb der Studie eine strenge Erdnusskarenz. Die zufällige Exposition gegenüber Erdnussallergenen war daher eine unbeabsichtigte Einnahme von Erdnüssen. Das darauffolgende Auftreten von allergischen Reaktion während des Behandlungszeitraums aufgrund von versehentlichem Kontakt mit Erdnuss spiegelt daher das typische Leben eines Erdnussallergikers wider, bei dem allergische Reaktionen nach Erdnusskontakt unvermeidbar sind und trotz strikter Karenz auftreten. Für die Analyse wurde eine Zeitadjustierung (nach Behandlungsdauer) vorgenommen. Das ITT Prinzip wurde in der Safety-Population umgesetzt. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Alle Patienten in beiden Behandlungsarmen hielten innerhalb der Studie eine strenge Erdnusskarenz.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC003 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Alle Patienten in beiden Behandlungsarmen hielten innerhalb der Studie eine strenge Erdnusskarenz. Das ITT Prinzip wurde in der Safety-Population umgesetzt. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Modulierung des Immunsystems

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC003 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Die immunologischen Effekte der Erdnuss OIT wurden in dieser Studie durch einen Hautpricktest sowie durch die Messung von Erdnuss-spezifischem IgE und IgG4 mit dem ImmunoCAP-Testsystem untersucht (ehemals UniCAP). Das ImmunoCAP-Testsystem ist ein validierter, automatisierter, quantitativer *in vitro* Test, der die Konzentration von zirkulierenden Antikörpern in humanem Serum oder Plasma misst und im Vergleich zu anderen *in vitro*-Systemen eine reproduzierbare Leistung aufweist (154). Der Pricktest wurde unter Einbezug von Positiv- (Histamin) und Negativkontrollen (Glycerin-Kochsalzlösung) durchgeführt. Der Pricktest sowie die Bestimmung der Konzentrationen der jeweiligen Antikörper wurden vor der *DBPCFC* erhoben, sodass ein Effekt durch die vorherige Aufnahme von Erdnuss ausgeschlossen werden kann. Medikamente, die durch einen immunmodulatorischen Effekt einen Einfluss auf die erhobenen Parameter haben könnten, wurden entweder allgemein nicht zugelassen oder deren Verwendung musste vor den Tests eingestellt werden (5-Halbwertszeiten des Medikaments). Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität wurde mittels FAQLQ-Fragebogen erhoben. Erhebungszeitpunkte waren zu Beginn der Studie (verblindet) sowie nach Abschluss der Studie (nach der Entblindung).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC003 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität wurde zu Beginn der Studie im verblindeten Zustand erhoben. Die Erhebung nach der Behandlung zum Studienende wurde nach Entblindung durchgeführt. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie wurde mittels FAIM-Fragebogen erhoben. Erhebungszeitpunkte waren zu Beginn der Studie (verblindet) sowie nach Abschluss der Studie (nach der Entblindung).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC003 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die Erhebung des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Allergie wurde zu Beginn der Studie im verblindeten Zustand erhoben. Die Erhebung nach der Behandlung zum Studienende wurde nach Entblindung durchgeführt. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zu Therapieabbruch führten

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ARC003 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung verblindet. Zudem war der Studienarzt, der an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war, nicht derselbe Prüfarzt für die *DBPCFC*. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC003 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung verblindet. Zudem war der Studienarzt, der an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war, nicht derselbe Prüfarzt für die *DBPCFC*. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten. Für die Analyse der Daten wurde das ITT-Prinzip in der Safety-Population adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ARC003 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des

Studienstandortes und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung verblindet. Zudem war der Studienarzt, der an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war, nicht derselbe Prüfarzt für die *DBPCFC*. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC003 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung verblindet. Zudem war der Studienarzt, der an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war, nicht derselbe Prüfarzt für die *DBPCFC*. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten. Für die Analyse der Daten wurde das ITT-Prinzip in der Safety-Population adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der Dosierung führten

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ARC003 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung verblindet. Zudem war der Studienarzt, der an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war, nicht derselbe Prüfarzt für die *DBPCFC*. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC003 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung verblindet. Zudem war der Studienarzt, der an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war, nicht derselbe Prüfarzt für die *DBPCFC*. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten. Für die Analyse der Daten wurde das ITT-Prinzip in der Safety-Population adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Veränderung der Asthmakontrolle

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC003 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Der Asthmakontrolltest ist etablierter und validierter Fragebogen zur Einschätzung der Asthmakontrolle. Wenn eine der Fragen unbeantwortet geblieben ist, wurde der gesamte ACT-Wert für dieses Thema nicht berechnet. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Tabelle 4-3796 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARC010 (ARTEMIS)

Studie: ARC010 (ARTEMIS)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht der Studie ARC010 (5)	A
Statistischer Analyseplan (171)	B
Protokoll der Studie ARC010 (172)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie mit Zuteilungsverhältnis 3:1
A

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte als Zuteilung auf die Studienarme und wurde von einem unabhängigen, entblindeten Statistiker mittels eines Interactive Voice / web-based Response Systems (IXRS) durchgeführt.
A, B

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte als Zuteilung der Patienten im Verhältnis 3:1 auf die Studienarme und wurde mittels eines Interactive Voice / web-based Response Systems (IXRS) durchgeführt. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten.
A, B

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der Studie ARC010 wurden für die gesamte Studiendauer verblindet.
Die Randomisierung erfolgte als Zuteilung der Patienten im Verhältnis 3:1 auf die Studienarme und wurde mittels eines Interactive Voice / web-based Response Systems (IXRS) durchgeführt. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten.
A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die an der Durchführung der Studie ARC010 beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung durch den verblindet. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten.
A, B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der Quellen zur Methodik und den Ergebnissen der Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Publikationen, statistischer Analyseplan) wird eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung als unwahrscheinlich eingeschätzt.
A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen auf Studienebene führen können. Die Patientencharakteristika waren in beiden Behandlungsarmen zu Studienbeginn vergleichbar und alle Patienten sowie behandelnden Personen waren über die gesamt Studie verblindet.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC010 war eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die Randomisierung erfolgte als Zuteilung der Patienten im Verhältnis 3:1 auf die Studienarme und wurde mittels eines Interactive Voice / web-based Response Systems (IXRS) durchgeführt. Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung durch den verblindet. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Daher wird das Verzerrungspotential für die Studie ARC010 (ARTEMIS) als niedrig eingestuft.
A, B, C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Desensibilisierung gegen Erdnuss

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Desensibilisierung gegen Erdnuss wurde mittels doppelt-verblindeter, Placebo-kontrollierter, Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*) erfasst. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC010 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Desensibilisierung gegen Erdnuss wurde mittels doppelt-verblindeter, Placebo-kontrollierter, Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*), dem Goldstandard zur Imitation einer Nahrungsmittelexposition, erfasst. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Nach Einnahme der jeweiligen Dosis wurden auftretende Symptome direkt vom Patienten sowie final vom verblindeten Studienarzt beurteilt, der nicht direkt an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war. Die Screening und Exit-*DBPCFC* eines Patienten sollten, falls möglich, vom selben verblindeten Studienarzt überwacht werden. Außerdem wurde für die Analyse das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Die Completer-Population wurde für eine Sensitivitätsanalyse herangezogen. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Reduktion der Symptomschwere

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Reduktion der Symptomschwere bei allergischen Reaktionen auf Erdnuss wurde mittels doppelt-verblindeter, Placebo-kontrollierter, Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*) erfasst. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC010 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die Reduktion der Symptomschwere bei allergischen Reaktionen auf Erdnuss wurde mittels doppelt-verblindeter, Placebo-kontrollierter, Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*), dem Goldstandard zur Imitation einer Nahrungsmittelexposition, erfasst. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Nach Einnahme der jeweiligen Dosis wurden auftretende Symptome direkt vom Patienten sowie final vom verblindeten Studienarzt beurteilt, der nicht direkt an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war. Die Screening und Exit-*DBPCFC* eines Patienten sollten, falls möglich, vom selben verblindeten Studienarzt überwacht werden. Außerdem wurde für die Analyse das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Die Completer-Population wurde für eine Sensitivitätsanalyse herangezogen. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Symptomfreiheit bei Simulation einer Exposition mit Erdnuss

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung erfolgte mittels doppelt-verblindeter, Placebo-kontrollierter, Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*) erfasst. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC010 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die Simulation einer Exposition mit Erdnuss wurde mittels doppelt-verblindeter, Placebo-kontrollierter, Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*), dem Goldstandard zur Imitation einer Nahrungsmittelexposition, erfasst. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Nach Einnahme der jeweiligen Dosis wurden auftretende Symptome direkt vom Patienten sowie final vom verblindeten Studienarzt beurteilt, der nicht direkt an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war. Die Screening und Exit-*DBPCFC* eines Patienten sollten, falls möglich, vom selben verblindeten Studienarzt überwacht werden. Außerdem wurde für die Analyse das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Die Completer-Population wurde für eine Sensitivitätsanalyse herangezogen. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Verwendung von Notfallmedikation in der *DBPCFC*

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verwendung von Notfallmedikation in der doppelt-verblindeten, Placebo-kontrollierten, Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*) wurde komplett verblindet erfasst. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC010 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. In der doppelt-verblindeten, Placebo-kontrollierten Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*), dem Goldstandard zur Imitation einer Nahrungsmittelexposition, wurde die Verwendung von Notfallmedikation als zur Behandlung etwaiger allergischer Symptome erfasst. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Nach Einnahme der jeweiligen Dosis wurden auftretende Symptome direkt vom Patienten sowie final vom verblindeten Studienarzt beurteilt, der nicht direkt an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war. Die Screening und Exit-*DBPCFC* eines Patienten sollten, falls möglich, vom selben verblindeten Studienarzt überwacht werden. Außerdem wurde für die Analyse das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Die Completer-Population wurde für eine Sensitivitätsanalyse herangezogen. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Inzidenz allergischer Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Alle Patienten in beiden Behandlungsarmen hielten innerhalb der Studie eine strenge Erdnusskarenz.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC010 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Alle Patienten in beiden Behandlungsarmen hielten innerhalb der Studie eine strenge Erdnusskarenz. Die zufällige Exposition gegenüber Erdnussallergenen war daher eine unbeabsichtigte Einnahme von Erdnüssen. Das darauffolgende Auftreten von allergischen Reaktion während des Behandlungszeitraums aufgrund von versehentlichem Kontakt mit Erdnuss spiegelt daher das typische Leben eines Erdnussallergikers wider, bei dem allergische Reaktionen nach Erdnusskontakt unvermeidbar sind und trotz strikter Karenz auftreten. Für die Analyse wurde eine Zeitadjustierung (nach Behandlungsdauer) vorgenommen. Das ITT Prinzip wurde in der Safety-Population. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Alle Patienten in beiden Behandlungsarmen hielten innerhalb der Studie eine strenge Erdnusskarenz.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC010 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Alle Patienten in beiden Behandlungsarmen hielten innerhalb der Studie eine strenge Erdnusskarenz. Das ITT Prinzip wurde in der Safety-Population umgesetzt. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Modulierung des Immunsystems

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC010 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Die immunologischen Effekte der Erdnuss OIT wurden in dieser Studie durch einen Hautpricktest sowie durch die Messung von Erdnuss-spezifischem IgE und IgG4 mit dem ImmunoCAP-Testsystem untersucht (ehemals UniCAP). Das ImmunoCAP-Testsystem ist ein validierter, automatisierter, quantitativer *in vitro* Test, der die Konzentration von zirkulierenden Antikörpern in humanem Serum oder Plasma misst und im Vergleich zu anderen *in vitro*-Systemen eine reproduzierbare Leistung aufweist (154). Der Pricktest wurde unter Einbezug von Positiv- (Histamin) und Negativkontrollen (Glycerin-Kochsalzlösung) durchgeführt. Der Pricktest sowie die Bestimmung der Konzentrationen der jeweiligen Antikörper wurden vor der *DBPCFC* erhoben, sodass ein Effekt durch die vorherige Aufnahme von Erdnuss ausgeschlossen werden kann. Medikamente, die durch einen immunmodulatorischen Effekt einen Einfluss auf die erhobenen Parameter haben könnten, wurden entweder allgemein nicht zugelassen oder deren Verwendung musste vor den Tests eingestellt werden (5-Halbwertszeiten des Medikaments). Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität wurde mittels FAQLQ-Fragebogen erhoben. Erhebungszeitpunkte waren zu Beginn der Studie (verblindet) sowie nach Abschluss der Studie (nach der Entblindung).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC010 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität wurde zu Beginn der Studie im verblindeten Zustand erhoben. Die Erhebung nach der Behandlung zum Studienende wurde nach Entblindung durchgeführt. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie wurde mittels FAIM-Fragebogen erhoben. Erhebungszeitpunkte waren zu Beginn der Studie (verblindet) sowie nach Abschluss der Studie (nach der Entblindung).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC010 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die Erhebung des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Allergie wurde zu Beginn der Studie im verblindeten Zustand erhoben. Die Erhebung nach der Behandlung zum Studienende wurde nach Entblindung durchgeführt. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zu Therapieabbruch führten

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ARC010 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung verblindet. Zudem war der Studienarzt, der an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war, nicht derselbe Prüfarzt für die *DBPCFC*. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC010 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung verblindet. Zudem war der Studienarzt, der an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war, nicht derselbe Prüfarzt für die *DBPCFC*. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten. Für die Analyse der Daten wurde das ITT-Prinzip in der Safety-Population umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ARC010 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung verblindet. Zudem war der Studienarzt, der an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war, nicht derselbe Prüfarzt für die *DBPCFC*. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC010 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung verblindet. Zudem war der Studienarzt,

der an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war, nicht derselbe Prüfarzt für die *DBPCFC*. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten. Für die Analyse der Daten wurde das ITT-Prinzip in der Safety-Population umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der Dosierung führten

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ARC010 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung verblindet. Zudem war der Studienarzt, der an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war, nicht derselbe Prüfarzt für die *DBPCFC*. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC010 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung verblindet. Zudem war der Studienarzt, der an der Überwachung der Dosierung von Studienprodukten oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war, nicht derselbe Prüfarzt für die *DBPCFC*. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten. Für die Analyse der Daten wurde das ITT-Prinzip in der Safety-Population umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Veränderung der Asthmakontrolle

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC010 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Der Asthmakontrolltest ist etablierter und validierter Fragebogen zur Einschätzung der Asthmakontrolle. Wenn eine der Fragen unbeantwortet geblieben ist, wurde der gesamte ACT-Wert für dieses Thema nicht berechnet. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Tabelle 4-3797 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARC007 (RAMSES)

Studie: ARC007 (RAMSES)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht der Studie ARC007 (6)	A
Statistischer Analyseplan (173)	B
Protokoll der Studie ARC007 (174)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1
A

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte als Zuteilung auf die Studienarme und wurde von einem

unabhängigen, entblindeten Statistiker mittels eines Interactive Voice / web-based Response Systems (IXRS) durchgeführt.
A, B

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte als Zuteilung der Patienten im Verhältnis 2:1 auf die Studienarme und wurde mittels eines Interactive Voice / web-based Response Systems (IXRS) durchgeführt. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten.
A, B

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

ARC007 ist eine doppelblinde Studie. Probanden, Prüfärzte, Studienstellenpersonal und Sponsorpersonal, die an der Durchführung der Studie beteiligt waren, wurden während des Behandlungszeitraums verblindet. Die Randomisierung erfolgte als Zuteilung der Patienten im Verhältnis 2:1 auf die Studienarme und wurde mittels eines Interactive Voice / web-based Response Systems (IXRS) durchgeführt.
A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ARC007 war eine doppelblinde Studie. Probanden, Prüfärzte, Studienstellenpersonal und Sponsorpersonal, die an der Durchführung der Studie beteiligt waren, wurden während des Behandlungszeitraums verblindet.
A, B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der Quellen zur Methodik und den Ergebnissen der Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Publikationen, statistischer Analyseplan) wird eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung als unwahrscheinlich eingeschätzt.
A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen auf Studienebene führen können. Die Patientencharakteristika waren in beiden Behandlungsarmen zu Studienbeginn vergleichbar und alle Patienten sowie behandelnden Personen waren über die gesamt Studie verblindet.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC007 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Probanden, Prüfärzte, Studienstellenpersonal und Sponsorpersonal, die an der Durchführung der Studie beteiligt waren, wurden während des Behandlungszeitraums verblindet. Die Randomisierung der Patienten erfolgte als Zuteilung im Verhältnis 2:1 auf die Studienarme und wurde mittels eines Interactive Voice / web-based Response Systems (IXRS) durchgeführt. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Daher wird das Verzerrungspotential für die Studie ARC007 (RAMSES) als niedrig eingestuft.
A, B, C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Inzidenz allergischer Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Alle Patienten in beiden Behandlungsarmen hielten innerhalb der Studie eine strenge Erdnusskarenz.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC007 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Alle Patienten in beiden Behandlungsarmen hielten innerhalb der Studie eine strenge Erdnusskarenz. Die zufällige Exposition gegenüber Erdnussallergenen war daher eine unbeabsichtigte Einnahme von Erdnüssen. Das darauffolgende Auftreten von allergischen Reaktion während des Behandlungszeitraums aufgrund von versehentlichem Kontakt mit Erdnuss spiegelt daher das typische Leben eines Erdnussallergikers wider, bei dem allergische Reaktionen nach Erdnusskontakt unvermeidbar sind und trotz strikter Karenz auftreten. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Alle Patienten in beiden Behandlungsarmen hielten innerhalb der Studie eine strenge Erdnusskarenz.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC007 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Alle Patienten in beiden Behandlungsarmen hielten innerhalb der Studie eine strenge Erdnusskarenz. Das ITT Prinzip wurde adäquat in der Safety-Population umgesetzt. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Modulierung des Immunsystems

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC007 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Die immunologischen Effekte der Erdnuss OIT wurden in dieser Studie durch einen Hautpricktest sowie durch die Messung von Erdnuss-spezifischem IgE und IgG4 mit dem ImmunoCAP-Testsystem untersucht (ehemals UniCAP). Das ImmunoCAP-Testsystem ist ein validierter, automatisierter, quantitativer *in vitro* Test, der die Konzentration von zirkulierenden Antikörpern in humanem Serum oder Plasma misst und im Vergleich zu anderen *in vitro*-Systemen eine reproduzierbare Leistung aufweist (154). Der Pricktest wurde unter Einbezug von Positiv- (Histamin) und Negativkontrollen (Glycerin-Kochsalzlösung) durchgeführt. Der Pricktest sowie die Bestimmung der Konzentrationen der jeweiligen Antikörper wurden

vor der *DBPCFC* erhoben, sodass ein Effekt durch die vorherige Aufnahme von Erdnuss ausgeschlossen werden kann. Medikamente, die durch einen immunmodulatorischen Effekt einen Einfluss auf die erhobenen Parameter haben könnten, wurden entweder allgemein nicht zugelassen oder deren Verwendung musste vor den Tests eingestellt werden (5-Halbwertszeiten des Medikaments). Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität wurde mittels FAQLQ-Fragebogen erhoben. Erhebungszeitpunkte waren zu Beginn der Studie (verblindet) sowie nach Abschluss der Studie (nach der Entblindung).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC007 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität wurde zu Beginn der Studie im verblindeten Zustand erhoben. Die Erhebung nach der Behandlung zum Studienende wurde nach Entblindung

durchgeführt. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das wahrgenommene Risiko durch die eigene Erdnussallergie wurde mittels FAIM-Fragebogen erhoben. Erhebungszeitpunkte waren zu Beginn der Studie (verblindet) sowie nach Abschluss der Studie (nach der Entblindung).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC007 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die Erhebung des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Allergie wurde zu Beginn der Studie im verblindeten Zustand erhoben. Die Erhebung nach der Behandlung zum Studienende wurde nach Entblindung durchgeführt. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zu Therapieabbruch führten

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ARC007 war eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung verblindet. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC007 war eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung verblindet. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten. Für die Analyse der Daten wurde das ITT-Prinzip in der Safety-Population umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ARC007 war eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung verblindet. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC007 war eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung verblindet. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten. Für die Analyse der Daten wurde das ITT-Prinzip in der Safety-Population umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der Dosierung führten

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ARC007 war eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung verblindet. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC007 war eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung verblindet. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Patienten aufrechterhalten. Für die Analyse der Daten wurde das ITT-Prinzip in der Safety-Population umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Veränderung der Asthmakontrolle

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC007 war eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Der Asthmakontrolltest ist etablierter und validierter Fragebogen zur Einschätzung der Asthmakontrolle. Wenn eine der Fragen unbeantwortet geblieben ist, wurde der gesamte ACT-Wert für dieses Thema nicht berechnet. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Tabelle 4-3798 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARC004

Studie: ARC004

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht der Studie ARC004 (7)	A
Statistischer Analyseplan der Studie ARC004 (175)	B
Protokoll der Studie ARC004 (176)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

ARC004 war eine offene, multizentrische, zweiarmige Follow-up Studie zu ARC003. Nur die beiden Kohorten 1 und 3A der Gruppe 2 entsprechen dem Dosierungsschema der Fachinformation und sind daher für die Nutzenbewertung relevant.
A

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

ARC004 war eine offene, multizentrische, zweiarmige Follow-up Studie zu ARC003. Die beiden für die Nutzenbewertung relevanten Kohorten 1 und 3A der Gruppe 2 wurden zeitlich parallel beobachtet.
A

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die beiden für die Nutzenbewertung relevanten Kohorten 1 und 3A der Gruppe 2 sind hinsichtlich der Baseline-Charakteristika hinreichend vergleichbar.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie ARC004 war eine offene Follow-up Studie der ARC004.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie ARC004 war eine offene Follow-up Studie der ARC004.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der Quellen zur Methodik und den Ergebnissen der Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Publikationen, statistischer Analyseplan) wird eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung als unwahrscheinlich eingeschätzt.
A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige weitere Aspekte, die zu Verzerrungen auf Studienebene führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

ARC004 war eine offene, multizentrische, zweiarmige Follow-up Studie zu ARC003. Patienten, die erfolgreich ARC003 abgeschlossen hatten, konnten in ARC004 behandelt werden. Dabei wurden die Patienten unverblindet in vordefinierter Reihenfolge in verschiedene Gruppen und Kohorten mit jeweils unterschiedlichen Dosierungsschemata eingeteilt. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Dennoch wird das Verzerrungspotential aufgrund des offenen Designs der Studie ARC004 per se als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Desensibilisierung gegen Erdnuss

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Desensibilisierung gegen Erdnuss wurde mittels doppelt-verblindeter, Placebo-kontrollierter, Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*) erfasst. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. Die Desensibilisierung gegen Erdnuss wurde allerdings, analog zu allen zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien, mittels einer doppelt-verblindeten, Placebo-kontrollierten Nahrungsmittelprovokation, einer *DBPCFC*, untersucht. Eine *DBPCFC* ist der etablierte Goldstandard zur Imitation einer Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen: Placebo-kontrolliert und für alle Teilnehmer und Prüfer verblindet. Daher wird das Verzerrungspotential trotz des unverblindeten Studiendesigns von ARC004 hinsichtlich des individuellen Endpunkts Desensibilisierung gegen Erdnuss als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Reduktion der Symptomschwere

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Reduktion der Symptomschwere bei allergischen Reaktionen auf Erdnuss wurde mittels doppelt-verblindeter, Placebo-kontrollierter, Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*) erfasst. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003-Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 in den Kohorten 1 und 3A weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. Die Reduktion der Symptomschwere wurde allerdings, analog zu allen zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien, mittels einer doppelt-verblindeten, Placebo-kontrollierten Nahrungsmittelprovokation, einer *DBPCFC*, untersucht. Eine *DBPCFC* ist der etablierte Goldstandard zur Imitation einer Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen: Placebo-kontrolliert und für alle Teilnehmer und Prüfer verblindet. Daher wird das Verzerrungspotential trotz des unverblindeten Studiendesigns von ARC004 hinsichtlich des individuellen Endpunkts Reduktion der Symptomschwere als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Symptomfreiheit bei Simulation einer Exposition mit Erdnuss

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung erfolgte mittels doppelt-verblindeter, Placebo-kontrollierter, Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*) erfasst. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. Die Reduktion der Symptomschwere wurde allerdings, analog zu allen zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien, mittels einer doppelt-verblindeten, Placebo-kontrollierten Nahrungsmittelprovokation, einer *DBPCFC*, untersucht. Eine *DBPCFC* ist der etablierte Goldstandard zur Imitation einer Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen: Placebo-kontrolliert und für alle Teilnehmer und Prüfer verblindet. Daher wird das Verzerrungspotential trotz des unverblindeten Studiendesigns von ARC004 hinsichtlich des individuellen Endpunkts Reduktion der Symptomschwere als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Verwendung von Notfallmedikation in der *DBPCFC*

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verwendung von Notfallmedikation in der doppelt-verblindeten, Placebo-kontrollierten, Nahrungsmittelprovokation (*DBPCFC*) wurde komplett verblindet erfasst. Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. Die *Verwendung von Notfallmedikation während der DBPCFC* wurde allerdings, analog zu allen zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien, mittels einer doppelt-verblindeten, Placebo-kontrollierten Nahrungsmittelprovokation, einer *DBPCFC*, untersucht. Eine *DBPCFC* ist der etablierte Goldstandard zur Imitation einer Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen: Placebo-kontrolliert und für alle Teilnehmer und Prüfer verblindet. Daher wird das Verzerrungspotential trotz des unverblindeten Studiendesigns von ARC004 als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Inzidenz allergischer Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Proband, die Pflegekraft des Probanden, das Klinikpersonal und der Studienarzt waren verblindet. Alle Patienten in beiden Behandlungsarmen hielten innerhalb der Studie eine strenge Erdnusskarenz.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. Dennoch mussten alle Patienten eine strenge Erdnusskarenz, analog zu ARC003, weiterführen. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 offen weitergeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. Die Erhebung der Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks als potenziell lebensbedrohliche allergische Reaktion wird auch im offenen, unkontrollierten Studiendesigns als nicht relevant verzerrt eingeschätzt. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Modulierung des Immunsystems

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 offen weitergeführt. Die immunologischen Effekte der Erdnuss OIT wurden in dieser Studie durch einen Hautpricktest sowie durch die Messung von Erdnuss-spezifischem IgE und IgG4 mit dem ImmunoCAP-Testsystem untersucht (ehemals UniCAP). Das ImmunoCAP-Testsystem ist ein validierter, automatisierter, quantitativer *in vitro* Test, der die Konzentration von zirkulierenden Antikörpern in humanem Serum oder Plasma misst und im Vergleich zu anderen *in vitro*-Systemen eine reproduzierbare Leistung aufweist (154). Der Pricktest wurde unter Einbezug von Positiv- (Histamin) und Negativkontrollen (Glycerin-Kochsalzlösung) durchgeführt. Der Pricktest sowie die Bestimmung der Konzentrationen der jeweiligen Antikörper wurden vor der *DBPCFC* erhoben, sodass ein Effekt durch die vorherige Aufnahme von Erdnuss ausgeschlossen werden kann. Medikamente, die durch einen immunmodulatorischen Effekt einen Einfluss auf die erhobenen Parameter haben könnten, wurden entweder allgemein nicht zugelassen oder deren Verwendung musste vor den Tests eingestellt werden (5-Halbwertszeiten des Medikaments). Da der Endpunkt durch Messung lediglich immunologischer Parameter erhoben wurde, wird der Einfluss des offenen, unkontrollierten Studiendesigns als nicht relevant verzerrend eingeschätzt. Das Verzerrungspotential wird daher auch für ARC004 für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der

Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. In der Studie ARC003 wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts bereits als hoch eingeschätzt. Daher wird das Verzerrungspotential in der Folgestudie ARC004 ebenfalls als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der

Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. In der Studie ARC003 wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts bereits als hoch eingeschätzt. Daher wird das Verzerrungspotential in der Folgestudie ARC004 ebenfalls als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zu Therapieabbruch führten

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 in den Kohorten 1 und 3A weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 in den Kohorten 1 und 3A weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. Dennoch mussten alle Patienten eine strenge Erdnusskarenz, analog zu ARC003, weiterführen. Das Verzerrungspotential der Analyse zur generellen Sicherheit und Verträglichkeit (UEs) wird daher trotz des unverblindeten und unkontrollierten Studiendesigns der Studie ARC004 als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 in den Kohorten 1 und 3A weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 in den Kohorten 1 und 3A weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. Dennoch mussten alle Patienten eine strenge Erdnusskarenz, analog zu ARC003, weiterführen. Das Verzerrungspotential der Analyse zur Sicherheit und Verträglichkeit (UEs) wird daher trotz des unverblindeten und unkontrollierten Studiendesigns der Studie ARC004 als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der Dosierung führten

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 in den Kohorten 1 und 3A weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 in den Kohorten 1 und 3A weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. Dennoch mussten alle Patienten eine strenge Erdnusskarenz, analog zu ARC003, weiterführen. Das Verzerrungspotential der Analyse zur Sicherheit und Verträglichkeit (UEs) wird daher trotz des unverblindeten und unkontrollierten Studiendesigns der Studie ARC004 als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Veränderung der Asthmakontrolle

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 in den Kohorten 1 und 3A weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Studie ARC004, der Nachfolgestudie von ARC003, wurde die ARC003 Erhaltungstherapie der Patienten mit einer täglichen Dosis von 300 mg AR101 in den Kohorten 1 und 3A weitergeführt. Die Studie wurde ohne Placebo-Gruppe und damit unverblindet durchgeführt. Das Verzerrungspotential der Asthmakontrolle wird daher trotz des unverblindeten und unkontrollierten Studiendesigns der Studie ARC004 als niedrig eingeschätzt, da es sich um einen adäquaten Fragebogen handelt und das ITT Prinzip in der Safety-Population umgesetzt wurde.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln / Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: