Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Stallergenes GmbH

Modul 4 A

Zur Behandlung von Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.01.2025

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **8**
Abkürzungsverzeichnis **9**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **12**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 13
4.2 Methodik 30
4.2.1 Fragestellung 30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 35
4.2.3 Informationsbeschaffung 37
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 37
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 38
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 39
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 40
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 42
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 44
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 44
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 45
4.2.5.3 Meta-Analysen 61
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 62
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 65
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 67
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 69
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 71
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 72
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 74
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 109
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 110
4.3.1.3.1 Desensibilisierung gegen Erdnuss – RCT 113
4.3.1.3.2 Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit – RCT 125

4.3.1.3.3 Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC – RCT ... 132
4.3.1.3.4 Inzidenz allergischer Reaktion nach Exposition mit Erdnussallergenen – RCT ... 135
4.3.1.3.5 Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks – RCT ... 140
4.3.1.3.6 Sicherheit – RCT ... 142
4.3.1.3.7 Subgruppenanalysen – RCT ... 173
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 183
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 183
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 183
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 183
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 183
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 184
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 184
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 186
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 186
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 187
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 187
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 187
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 188
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 188
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 189
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 190
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 190
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 190
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 191
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 191
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 191
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 192
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 192
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 192
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 192
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 197
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 214
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 214
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 214
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 214
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 215
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 215
4.6 Referenzliste ... 216

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 222
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... 228
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 230
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... 233
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 240
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 251
Anhang 4-G : Tabellarische Darstellung der Subgruppenanalysen (unabhängig vom p-Interaktionswert)..... 266

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlussgründe 14
Tabelle 4-2: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie ARC005 (POSEIDON) einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 17
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlussgründe 36
Tabelle 4-4: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT ARC005 (POSEIDON) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 48
Tabelle 4-5: Modifiziertes DBPCFC-Dosierungsschema nach PRACTALL für die Screening- und Exit-DBPCFC der Studie ARC005 (POSEIDON) 52
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische Charakteristika, ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsbezogene Charakteristika, ITT-Population, Safety-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Behandlungscharakteristika - vorherige Medikation, Safety-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
Tabelle 4-16: Patientendisposition nach geografischer Region in der Studie ARC005 (POSEIDON) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-17: Begleitmedikation (ATC-Klassen und generischer Name des Medikaments) bei mind. 5 % der Probanden in jeder Behandlungsgruppe in der Studie ARC005 (POSEIDON) (Safety-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
Tabelle 4-18: Notfallmedikation (ATC-Klassen und generischer Name des Medikaments) bei mind. 2 Probanden in jeder Behandlungsgruppe in der Studie ARC005 (POSEIDON) (Safety-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100

Tabelle 4-19: Notfallmedikation (ATC-Klassen und generischer Name des Medikaments) bei mind. 2 Probanden in jeder Behandlungsgruppe während der DBPCFC in der Studie ARC005 (POSEIDON) (Safety-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101

Tabelle 4-20: Bedeutende Protokollabweichungen in der Studie ARC005 (POSEIDON) (Safety-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT ARC005 (POSEIDON) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Desensibilisierung gegen Erdnuss 116

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Desensibilisierung gegen Erdnuss in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118

Tabelle 4-25: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der DBPCFC zur Baseline (Screening) und am Ende (Exit) der Studie ARC005 (POSEIDON) 119

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Desensibilisierung gegen Erdnuss aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120

Tabelle 4-27: Veränderung gegenüber dem Wert zur Baseline bei der maximal tolerierten Dosis (MTD) Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC 122

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit 125

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126

Tabelle 4-30: Anteil an Probanden mit Symptomen abhängig vom maximalen Schweregrad (moderat oder höher bzw. schwer oder höher) bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-DBPCFC der Studie ARC005 (POSEIDON) 127

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Endpunkt Erreichen von Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition in der Exit-DBPCFC der Studie ARC005 (POSEIDON) 128

Tabelle 4-32: Erreichen von Symptomfreiheit bei allen Dosen bis 1000 mg, aufgeteilt nach Systemorganklassen, in der Exit-DBPCFC der Studie ARC005 (POSEIDON) 130

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunktes Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC 132

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133

Tabelle 4-35: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening- und Exit-DBPCFC der Studie ARC005 (POSEIDON) 134

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunktes Inzidenz allergischer Reaktionen nach Exposition mit Erdnussallergenen 135

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunktes Inzidenz allergischer Reaktionen nach Exposition mit Erdnussallergenen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 136

Tabelle 4-38: Inzidenz der allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Nahrungsmittelallergenen im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON) ... 136

Tabelle 4-39: Inzidenz der allergischen Reaktionen nach nicht-versehentlicher Exposition mit Nahrungsmittelallergenen im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON) ... 138

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks ... 140

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks in der Studie ARC005 (POSEIDON) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 141

Tabelle 4-42: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen ... 142

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 145

Tabelle 4-44: Übersicht über unerwünschte Ereignisse im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON) ... 146

Tabelle 4-45: Übersicht über unerwünschte Ereignisse im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON), nach SOC und PT, die bei mind. 10 % der Probanden in einem Studienarm auftraten bzw. die bei mind. 10 Probanden und mind. 1 % der Probanden in einem Studienarm auftraten ... 148

Tabelle 4-46: Übersicht über alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON), nach SOC und PT ... 157

Tabelle 4-47: Übersicht über nicht-schwere unerwünschte Ereignisse im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON), nach SOC und PT, die bei mind. 10 % der Probanden in einem Studienarm auftraten bzw. die bei mind. 10 Probanden und mind. 1 % der Probanden in einem Studienarm auftraten ... 158

Tabelle 4-48: Übersicht über alle schweren unerwünschten Ereignisse im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON), nach SOC und PT ... 163

Tabelle 4-49: Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON), die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT ... 164

Tabelle 4-50: Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON) ... 166

Tabelle 4-51: Übersicht über unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen (nicht erkrankungsbezogen) im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON) ... 171

Tabelle 4-52: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ... 174

Tabelle 4-53: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ARC005 (POSEIDON) und in den Subgruppen Geschlecht und Region ... 176

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Desensibilisierung gegen Erdnuss bei einer Dosierung von 300 mg Erdnussprotein ... 180

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) mit Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation ... 181

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) mit Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation ... 182
Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 184
Tabelle 4-58: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 184
Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 185
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 185
Tabelle 4-61: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 185
Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 188
Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 188
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 188
Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 189
Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 191
Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 191
Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT ARC005 (POSEIDON) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 198
Tabelle 4-69: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie ARC005 (POSEIDON) einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 200
Tabelle 4-70: Gegenüberstellung ausgewählter unerwünschter Ereignisse im Verlauf der Studien ARC005 (POSEIDON) und ARC003 (PALISADE) ... 210
Tabelle 4-71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 214
Tabelle 4-72 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARC005 (POSEIDON) ... 241
Tabelle 4-73 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARC005 (POSEIDON) ... 252

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Abbildung 4-2: Design der Studie ARC005 (POSEIDON) (19) 89
Abbildung 4-3: Patientenfluss der Studie ARC005 (POSEIDON) 250

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAAAI	engl. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology
AE	engl. Adverse Events
AESI	engl. Adverse Events of Special Interest
AIT	Allergen-Immuntherapie
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	engl. ANalysis of COVAriance
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem, engl. Anatomical Therapeutic Chemical
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	engl. Body-Mass-Index
CENTRAL	engl. Cochrane Central Register of Controlled Trials
CHMP	engl. Committee for Medicinal Product
CoFAR	engl. Consortium for Food Allergy Research
CONSORT	engl. Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events
CPNA	engl. characterized peanut allergen
DBPCFC	engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSMC	engl. Data and Safety Monitoring Committee
EAACI	engl. European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EASI	engl. Eczema Area and Severity Index
EoE	Eosinophile Ösophagitis
EU	Europa
EU-CTR	engl. EU Clinical Trials Register
FDA	engl. Food and Drug Administration
FPIES	engl. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GERD	gastroösophageale Refluxkrankheit
ICTRP	engl. International Clinical Trials Registry Platform

IgE	Immunglobulin E
IgG4	Immunglobulin G4
IP	engl. Investigational Product
ITT	engl. Intention to Treat
IU/ml	engl. International Unit pro ml
IXRS	engl. Interactive Voice / Web-Based Response Systems
KI	Konfidenzintervall
kUA/l	engl. kilo-Units of Allergen-specific IgE
LOCF	engl. Last Observation Carried Forward
LS	engl. Least Squares
Max.	Maximum
MedDRA	engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligram
ml	Milliliter
MID	engl. Minimal Important Difference
Min.	Minimum
MMRM	engl. Mixed Effect Model Repeat Measurement
MTC	engl. Mixed Treatment Comparison
MTD	Maximal tolerierte Dosis
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Probanden mit Ereignis
N	Anzahl der Probanden im Analyseset
NA	Nordamerika
n.b.	Nicht berichtet
NHLBI	engl. National Heart, Lung, and Blood Institute
OIT	Orale Immuntherapie
OR	engl. Odds Ratio
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PEESS	engl. Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score
PRACTALL	engl. PRACTical ALLergy
PP	engl. Per-Protocol
PT	engl. Preferred Term
RCT	engl. Randomized Controlled Trial

RD	Risikodifferenz
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
RSV	engl. Respiratory-Syncvital Virus
SD	Standardabweichung, engl. Standard Deviation
SF	engl. Subject Form
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	engl. Standardised MedDRA Queries
SOC	engl. System Organ Class
SPT	engl. Skin Prick Test
STROBE	engl. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes UE
TEAE	engl. Treatment Emergent Adverse Event
TRACK	engl. Test for Respiratory and Asthma Control in Kids
TREND	engl. Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	engl. World Health Organization
WHO-DDE	engl. World Health Organization Drug Dictionary Enhanced
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 Dossier zur Nutzenbewertung stellt das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von AR101 (Palforzia®) zur Behandlung von Patienten im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie über die zweckmäßige Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ (Placebo) dar. Die Einreichung des Dossiers erfolgt unter dem Vorbehalt (siehe Modul 1 Abschnitt 1.5) der Rechtmäßigkeit der initialen Frühen Nutzenbewertung der Altersgruppe 4 bis 17 Jahre.

Die Diagnose einer Erdnussallergie erfordert eine nachgewiesene Sensibilisierung, etwa durch Hautpricktests und/oder spezifische IgE-Antikörper (Immunglobulin E), welche durch eine Anamnese (oder seltener eine Nahrungsmittelprovokation) eindeutig allergischen Symptomen nach Exposition mit Erdnussallergenen zugeordnet werden kann (1). 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 09.12.2024 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 relevanter Studien für den Studienpool dieser Nutzenbewertung wurde darüber hinaus die Studiensuche in verschiedenen, internationalen Studienregistern durchgeführt. Diese diente der Identifizierung von Studien mit AR101 (Palforzia®) zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Erdnussallergie. Die Recherche erfolgte am 18.12.2024.

- 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)

Die durchgeführte Studiensuche erfolgte lediglich durch interventionsspezifische Suchterme ohne weitere Einschränkungen.

Des Weiteren wurde am 18.12.2024 auf der Internetseite des G-BA eine umfassende Recherche zu RCT (engl. Randomized Controlled Trial) mit AR101 (Palforzia®) als das zu bewertende Arzneimittel durchgeführt. Es konnte ein 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 (Vorgangsnummer 2021-10-15-D-666). Jedoch handelte es sich hierbei um ein Verfahren mit Kindern im Alter von 4 bis 17 Jahren und somit nicht um das hier vorliegende Anwendungsgebiet mit Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren.

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 und den Ein- und Ausschlusskriterien (siehe unten) wurde die folgende Studie als relevant für die Nutzenbewertung im deutschen Versorgungskontext angesehen und im Dossier dargestellt:

- ARC005 (POSEIDON) (2-11)

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien für die Nutzenbewertung von AR101 sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlussgründe

Nr.	Kategorie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Kinder im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie	Andere Patientenpopulationen
2	Intervention	Orale Immuntherapie (OIT) mit AR101, entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea L., semen* (Erdnüsse) in der Dosierung gemäß Produktinformation	Andere Interventionen
3	Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten (Placebo)	Andere Vergleichstherapien
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien: • Mortalität	Ausschließlich andere Endpunkte

Nr.	Kategorie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
		• Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	
5	Studientyp	Phase 3 RCT	Andere Studientypen
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	–
7	Publikationstyp	Vollpublikation	Duplikate, Konferenzartikel, Reviewartikel, Sekundärpublikation
8	Publikationssprache	Deutsch oder Englisch	Publikation in anderer Sprache
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, engl. randomized controlled trial			

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 im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. Die Einnahme der Studienmedikation kann aber ohne negativen Einfluss auf die Mortalität angesehen werden, da kein Proband der ARC005 (POSEIDON) verstorben ist.

Morbidität

- Desensibilisierung gegen Erdnuss: Tolerieren von 1000 mg (2043 mg kumulativ) / 600 mg (1043 mg kumulativ) / 300 mg (443 mg kumulativ) / 2000 mg (4043 mg kumulativ) Erdnussprotein, Veränderung der maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein;

- Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit: Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen (bis einschließlich 1000 mg) der Exit-DBPCFC (engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge), insgesamt; maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen (bis einschließlich 1000 mg oder weniger) der Exit-DBPCFC, nach SOC (engl. System Organ Class); Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC (bis einschließlich 1000 mg bzw. 2000 mg);

- Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC;

- Inzidenz allergischer Reaktionen nach Exposition mit Erdnussallergenen: Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlicher und nicht-versehentlicher Exposition mit Erdnussallergenen;

- Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks (systemische allergische Reaktion mit Schweregrad ≥3);

- Modulierung des Immunsystems (pharmakodynamischer Endpunkt, der in Modul 2 dargestellt wird): Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration, Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration (Immunglobulin G4).

Sicherheit

- Unerwünschtes Ereignis (UE) (UE gesamt, schwerwiegende UE (SUE) und UE, die zum Therapieabbruch führten)

- UE bzw. SUE nach Schweregrad

- UE und nicht-schwere UE, analysiert nach SOC und PT (engl. Preferred Term) (alle SOC/PT, die bei ≥10 % der Patienten in mindestens einem Arm oder bei ≥10 Patienten insgesamt und bei ≥1 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)

- Schwere UE nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥5 % der Probanden in mindestens einem Arm auftraten oder bei ≥10 Probanden insgesamt und bei ≥1 % der Probanden in mindestens einem Arm auftraten)

- Auftreten von UE von besonderem Interesse, nach Schweregrad und SUE:

    - Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit bzw. Hypersensitivität)

    - Systemische allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion jedes Schweregrades bis hin zum anaphylaktischen Schock);

    - Gastrointestinale Symptome mit längerer Dosisunterbrechung (> 7 aufeinanderfolgende Tage) oder die zu einem vorzeitigen Therapieabbruch führten;

    - Exposition mit Nahrungsmittelallergenen

    - Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation

- UE ohne allergische Reaktion

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In den dargestellten Endpunkten zur Wirksamkeit von AR101 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „beobachtendes Abwarten“ (operationalisiert mittels Placebo) konnten 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, jedoch nur wenige statistisch signifikante Nachteile limitiert auf die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. In der Gesamtschau ergibt sich aus den Ergebnissen für die Therapie mit AR101 ein Nutzen im Sinne einer signifikanten Verbesserung des Gesundheitszustands der betroffenen Kleinkinder und eines bedeutsamen Zugewinns an Kontrolle und Minderung des Risikos einer schwere allergischen Reaktion nach versehentlicher Exposition durch das Erreichen einer im Alltag relevanten und zweckmäßigen Desensibilisierung gegen Erdnuss und einer erheblichen Reduktion der Symptomschwere allergischer Reaktionen auf Erdnuss. Dieser Nutzen überwiegt die wenigen statistisch signifikanten Nachteile bezüglich beobachteter unerwünschter Ereignisse durch allergische Reaktionen, welche grundsätzlich gut behandelbar und im Schweregrad mit überwiegender Mehrheit leicht und moderat sind, und im Verlauf der Behandlung mit zunehmender Desensibilisierung in Frequenz und Intensität darüber hinaus abnehmen.

Tabelle 4-2: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie ARC005 (POSEIDON) einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

AR101 N=98	**Placebo N=48**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**OR [95%-KI] p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
n (%)	**n (%)**			
Morbidität				
Desensibilisierung gegen Erdnuss [a]				
Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein				Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht-schwere) Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: Beträchtlich
67 (68,4)	2 (4,2)	16,420 [4,200; 64,190] <0,0001	49,839 [11,359; 218,686] <0,0001	
Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein				
72 (73,5)	3 (6,3)	11,797 [3,919; 35,508] <0,0001	41,929 [11,965; 146,936] <0,0001	
Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein				
78 (79,6)	11 (22,9)	3,481 [2,053; 5,904] <0,0001	13,197 [5,725; 30,421] <0,0001	

AR101 N=98	Placebo N=48	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
n (%)	n (%)			
Tolerieren von 2000 mg Erdnussprotein				
60 (61,2)	1 (2,1)	29,479 [4,212; 206,315] 0,0007	74,763 [9,889; 565,223] <0,0001	
Veränderung der Maximal tolerierten Dosis (MTD) von der Screening- zur Exit-DBPCFC in der $\log_{10}$ Skala				
MW: 1,38 SD: 0,821	MW: 0,29 SD: 0,970	Hedges‘ g: 1,493 95%-KI: 1,106; 1,880		
Reduktion der Symptomschwere [a]				
Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC bis einschließlich 1000 mg: ≥ moderat				Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht-schwere) Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: Beträchtlich
15 (15,3)	23 (47,9)	0,318 [0,183; 0,551] <0,0001	0,196 [0,089; 0,433] <0,0001	
Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC bis einschließlich 1000 mg: ≥ schwer				
2 (2,0)	2 (4,2)	0,488 [0,071; 3,357] 0,4658	0,477 [0,065; 3,498] 0,4665	
Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition [a]				
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der DBPCFC bis einschließlich 1000 mg				Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht-schwere) Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: Beträchtlich
59 (60,2)	2 (4,2)	14,515 [3,705; 56,869] 0,0001	36,192 [8,247; 158,827] <0,0001	
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der DBPCFC bis einschließlich 2000 mg				
50 (51,0)	2 (4,2)	12,315 [3,131; 48,445] 0,0003	24,794 [5,670; 108,423] <0,0001	

AR101 N=98	Placebo N=48	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
n (%)	n (%)			
Sicherheit				
Unerwünschte Ereignisse (UE)				
Gesamt				Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen
96 (98,0)	47 (97,9)	1,000 [0,951; 1,052] 0,9865	1,021 [0,090; 11,551] 0,9864	
Nicht-schwere UE (Grad ≤2)				
96 (98,0)	47 (97,9)	1,000 [0,951; 1,052] 0,9865	1,021 [0,090; 11,551] 0,9864	
Schwere UE (Grad ≥3)				
5 (5,1)	2 (4,2)	1,224 [0,246; 6,084] 0,8044	1,237 [0,231; 6,618] 0,8041	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)				
Gesamt				Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen
6 (6,1)	2 (4,2)	1,469 [0,308; 7,011] 0,6293	1,500 [0,291; 7,725] 0,6278	
UE, die zum Therapieabbruch führten				
Gesamt				Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen
6 (6,1)	0 (0,0)	6,434 [0,370; 111,904] 0,2014	6,816 [0,376; 123,551] 0,1942	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), gesamt				
5 (5,1)	0 (0,0)	5,444 [0,307; 96,481] 0,2479	5,706 [0,309; 105,347] 0,2417	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC), gesamt				
4 (4,1)	0 (0,0)	4,455 [0,245; 81,088] 0,3129	4,619 [0,244; 87,564] 0,3080	

AR101 N=98	Placebo N=48	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
n (%)	n (%)			
Gesamtraten UE, analysiert nach SOC und PT [b]				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)				Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen
Gesamt				
82 (83,7)	31 (64,6)	1,296 [1,032; 1,626] 0,0254	2,810 [1,265; 6,242] 0,0111	
Erbrechen (PT)				
52 (53,1)	15 (31,3)	1,698 [1,073; 2,687] 0,0238	2,487 [1,201; 5,150] 0,0142	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)				
Gesamt				
79 (80,6)	38 (79,2)	1,018 [0,855; 1,213] 0,8390	1,094 [0,464; 2,580] 0,8371	
Otitis Media/ Mittelohrentzündung (PT)				
4 (4,1)	7 (14,6)	0,280 [0,086; 0,910] 0,0343	0,249 [0,069; 0,898] 0,0337	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), gesamt				
79 (80,6)	37 (77,1)	1,046 [0,872; 1,255] 0,6303	1,236 [0,534; 2,860] 0,6204	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC), gesamt				
77 (78,6)	33 (68,8)	1,143 [0,920; 1,420] 0,2277	1,667 [0,766; 3,629] 0,1981	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC), gesamt				
61 (62,2)	25 (52,1)	1,195 [0,875; 1,633] 0,2630	1,517 [0,755; 3,049] 0,2422	
Augenerkrankungen (SOC), gesamt				
21 (21,4)	12 (25,0)	0,857 [0,461; 1,593] 0,6258	0,818 [0,363; 1,843] 0,6282	

AR101 N=98	Placebo N=48	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
n (%)	n (%)			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC), gesamt				
27 (27,6)	15 (31,3)	0,882 [0,520; 1,495] 0,6403	0,837 [0,394; 1,779] 0,6430	
Erkrankungen des Immunsystems (SOC), gesamt				
15 (15,3)	9 (18,8)	0,816 [0,385; 1,730] 0,5963	0,783 [0,315; 1,945] 0,5985	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC), gesamt				
15 (15,3)	2 (4,2)	3,673 [0,875; 15,419] 0,0754	4,157 [0,910; 18,981] 0,0660	
Psychiatrische Erkrankungen (SOC), gesamt				
14 (14,3)	2 (4,2)	3,429 [0,812; 14,482] 0,0937	3,833 [0,835; 17,607] 0,0841	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC), gesamt				
8 (8,2)	5 (10,4)	0,784 [0,271; 2,268] 0,6530	0,764 [0,236; 2,475] 0,6541	
Nicht-schwere UE (leicht und moderat) analysiert nach SOC und PT [b, c]				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)				Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen
Gesamt				
82 (83,7)	31 (64,6)	1,296 [1,032; 1,626] 0,0254	2,810 [1,265; 6,242] 0,0111	
Erbrechen (PT)				
52 (53,1)	15 (31,3)	1,698 [1,073; 2,687] 0,0238	2,487 [1,201; 5,150] 0,0142	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)				
Otitis Media/ Mittelohrentzündung (PT)				
4 (4,1)	7 (14,6)	0,280 [0,086; 0,910] 0,0343	0,249 [0,069; 0,898] 0,0337	

AR101 N=98	Placebo N=48	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
n (%)	n (%)			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)				
Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit bzw. Hypersensitivität), gesamt & nicht-schwer (Grad ≤ 2)				Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen
80 (81,6)	36 (75,0)	1,088 [0,902; 1,314] 0,3780	1,481 [0,646; 3,396] 0,3531	
Systemische allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion), gesamt & nicht-schwer (Grad ≤ 2)				
8 (8,2)	4 (8,3)	0,980 [0,310; 3,092] 0,9720	0,978 [0,279; 3,424] 0,9720	
Gastrointestinale Symptome, gesamt & nicht-schwer (Grad ≤ 2)				
82 (83,7)	31 (64,6)	1,296 [1,032; 1,626] 0,0254	2,810 [1,265; 6,242] 0,0111	
Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamt & nicht-schwer (Grad ≤ 2)				
41 (41,8)	22 (45,8)	0,913 [0,620; 1,343] 0,6433	0,850 [0,424; 1,704] 0,6471	
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamt				
11 (11,2)	2 (4,2)	2,694 [0,622; 11,676] 0,1854	2,908 [0,618; 13,680] 0,1766	

a: Ein RR > 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit AR101 an.
b: Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit AR101 an.
c: Es wurden nur statistisch signifikante Effekte für leichte UE nach SOC und PT dargestellt.
AESI: engl. Adverse Events of Special Interest; DBPCFC: engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; KI: Konfidenzintervall; LS: engl. least squares; MW: Mittelwert; MTD: Maximal tolerierte Dosis; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: engl. Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: engl. System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis.

Morbidität

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 wurde in der für die Nutzenbewertung von AR101 herangezogenen klinischen Studie ARC005 (POSEIDON) anhand des Tolerierens einer definierten Menge Erdnussprotein in einer DBPCFC untersucht (siehe Tabelle 4-2).

Über den Verlauf der Studie wurde die Reaktionsschwelle für Erdnussprotein unter der Behandlung mit AR101 deutlich erhöht, sodass zur Exit-DBPCFC mehr als zwei Drittel (68,4 %) der Probanden 1000 mg Erdnussprotein tolerierten. Demgegenüber lag dieser Anteil bei Probanden unter Placebo am Studienende bei lediglich 4,2 %. Daraus ergab sich im Vergleich beider Studienarme ein relatives Risiko (RR) von 16,420 (95 %-Konfidenzintervall (KI) = [4,200; 64,190]; p-Wert <0,0001), welches somit einen statistisch signifikanten Vorteil von AR101 im Vergleich zu Placebo anzeigte. Auch bei einer Provokationsdosis von 600 mg lag ein statistisch signifikanter Vorteil von AR101 gegenüber Placebo vor, da 73,5 % der Probanden im AR101-Arm und 6,3 % der Probanden im Placebo-Arm diese Erdnussmenge tolerierten. Das entsprechende RR lag bei 11,797 (95 %-KI = [3,919; 35,508]; p-Wert <0,0001). Der Anteil von Probanden, die bei der Exit-DBPCFC 300 mg Erdnussprotein tolerierten, lag im AR101-Arm bei 79,6 % und im Placebo-Arm bei 22,9 %, woraus sich ein RR von 3,481 (95 %-KI = [2,053; 5,904]; p-Wert <0,0001) errechnen ließ und einen statistisch signifikanten Vorteil von AR101 angab. Die höchste getestete Menge von 2000 mg Erdnussprotein konnte mit 61,2 % die Mehrheit der Probanden unter Palforzia® tolerieren, während dies nur für 2,1 % der Probanden im Placebo-Arm der Fall war. Der statistisch signifikante Vorteil wurde anhand eines RR von 29,479 (95 %-KI = [4,212; 206,315]; p-Wert = 0,0007) deutlich.

Die mittlere Veränderung der maximal tolerierten Dosis des Erdnussproteins von der Screening- bis zur Exit-DBPCFC (im $\log_{10}$-Maßstab) betrug 1,38 (SD = 0,821) (engl. Standard Deviation) für die AR101-Gruppe und 0,29 (SD = 0,970) für die Placebo-Gruppe. Das entsprechende Hedges‘ g lag bei 1,493 (95 %-KI = [1,106; 1,880]) und zeigt einen sehr großen und für betroffene Kleinkinder klinisch relevanten Behandlungseffekt an.

In Deutschland ist die Erdnussallergie der häufigste Grund für eine Anaphylaxie bei Kindern (12-15). Auch wenn davon auszugehen ist, dass erdnussallergische Kleinkinder unter der Obhut ihrer Eltern weitestgehend vor einer Exposition mit Erdnuss geschützt sind, kann es trotz strikter Vermeidung zu einer versehentlichen Exposition mit dem Allergen kommen, das bereits in kleinen Mengen lebensbedrohliche Reaktionen verursachen kann (16-18). Eine Allergen-Immuntherapie spielt prinzipiell in der Therapie von Allergien eine entscheidende Rolle: Durch eine erfolgreiche Desensibilisierung können die Probanden ein hohes Maß an Kontrolle wiedererlangen und das Risiko im Alltag nach versehentlicher Exposition schwere allergische Reaktionen zu erleiden nachweisbar verringern. Das schrittweise Erreichen einer entsprechenden klinisch relevanten Reaktionsschwelle ist daher für Probanden von enormer Bedeutung.

Über den Studienverlauf von ARC005 (POSEIDON) konnten die Probanden im Verumarm, durch die Therapie mit AR101, Erdnussprotein in einem für Probanden relevanten Ausmaß besser tolerieren als im Placebo-Arm. Die Menge von 2000 mg Erdnuss, welche zum Studienende von 61,2 % der Probanden im AR101 und von nur 2,1 % der Probanden im Placebo-Arm toleriert wurde, liegt deutlich über der einer versehentlichen Erdnussexposition unter Realbedingungen. Somit konnte der bedeutsame und zweckmäßige Behandlungseffekt einer Desensibilisierung gegen Erdnuss eindrucksvoll demonstriert werden. AR101 ermöglicht

damit erstmals für Kinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren eine kausale Therapie der Erdnussallergie, die durch Erreichen einer bedeutsamen Desensibilisierung gegen Erdnuss schwere allergische Reaktionen nach versehentlicher Exposition nachweisbar verringert und so durch die erstmalig gewonnene Kontrolle den Probanden und Angehörigen einen stress- und angstfreien Lebens-Alltag ermöglicht.

In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für den Endpunkt „Desensibilisierung gegen Erdnuss“ ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von AR101 für betroffene Kinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren mit Erdnussallergie ableiten.

Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit

Bei Patienten mit einer Allergie können bei Exposition mit dem entsprechenden Allergen allergische Symptome auftreten, welche insbesondere bei Erdnussallergie lebensbedrohlich sein können. Das Ziel einer Allergen-Immuntherapie ist es, Symptomen infolge von Exposition mit dem Allergen vorzubeugen oder diese zumindest zu mildern, um insbesondere schwere und potenziell lebensbedrohliche Symptome in einem patientenrelevanten Ausmaß zu verringern (z.B. ausgelöst durch Kontamination mit Erdnussprotein-Spuren in Nahrungsmitteln).

Die Symptomschwere der allergischen Reaktion auf eine Exposition mit Erdnuss bzw. die Symptomfreiheit wurden zum einen anhand der unter dem Endpunkt „Desensibilisierung gegen Erdnuss“ beschrieben DBPCFC ermittelt. Unabhängig von der Höhe der Provokationsdosis in der DBPCFC wurde pro Proband zusätzlich die Symptomschwere bei der maximal tolerierten Dosis (= maximale Symptomschwere) während der DBPCFC erhoben und zwischen den Behandlungsarmen verglichen. Die maximale Symptomschwere in der Exit-DBPCFC wurde damit unabhängig von der erreichten maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein an getestetem Erdnussprotein und unabhängig von der Schwere der Symptome während der Screening-DBPCFC dargestellt (siehe Tabelle 4-2).

Reduktion der Symptomschwere

In der Screening-DBPCFC zu Beginn der Studie wurden bei allen Probanden dosislimitierende, d. h. vor allem moderate und schwere Symptome festgestellt. So erlebten über alle Dosen hinweg 45,9 % der Probanden im AR101-Arm und 54,2 % der Probanden im Placebo-Arm moderate Symptome in der Screening-DBPCFC (19). Schwere Symptome wurden dabei für 6,1 % der Probanden im AR101 und für 2,1 % der Probanden im Placebo-Arm berichtet. Zum Ende der Studie zeigten in der Exit-DBPCFC bei einer Dosis von bis einschließlich 1000 mg Erdnussprotein 15,3 % der Probanden in der AR101-Gruppe eine Symptomschwere von mindestens moderat, während in der Placebo-Gruppe 47,9 % der Probanden eine mindestens moderate Symptomschwere aufwiesen. Das Relative Risiko (RR) für den Vergleich beider Behandlungsgruppen betrug 0,318 (95 %-KI = [0,183; 0,551]; $p < 0,0001$) und zeigte so einen statistisch signifikanten Vorteil von AR101 an.

In der AR101-Gruppe zeigten während der Exit-DBPCFC zudem 2,0 % der Probanden eine mindestens schwere Symptomschwere, während in der Placebo-Gruppe 4,2 % der Probanden eine Symptomschwere von mindestens schwer aufwiesen. Das RR für den Vergleich von

AR101- und Placebo-Behandlung bezüglich Symptomen von schwerer oder höherer Symptomschwere betrug 0,488 (95 %-KI = [0,071; 3,357]; p = 0,4658).

Erreichen von Symptomfreiheit

In der AR101-Gruppe zeigten 60,2 % der Probanden in der Exit-DBPCFC bei allen Dosen bis 1000 mg keine Symptome. In der Placebo-Gruppe wurde hingegen bei nur 4,2 % der Probanden Symptomfreiheit festgestellt. Beim Vergleich der beiden Behandlungsgruppen ergab sich damit im RR ein statistisch hoch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit AR101 (RR = 14,515; 95 %-KI = [3,705; 56,869]; p = 0,0001).

Auch bei der doppelten Dosis von bis zu 2000 mg war ein ähnlicher Unterschied erkennbar. So zeigten etwa die Hälfte (51,0 %) der Probanden unter AR101 bei der Exit-DBPCFC keine Symptome, während der Anteil von Probanden unter Placebo erneut bei lediglich 4,2 % lag. Beim Vergleich von Interventions- und Placebo-Arm zeigte sich weiterhin der statistisch signifikante Vorteil von AR101 gegenüber Placebo (RR = 12,315; 95 %-KI = [3,131; 48,445]; p = 0,0003).

Gesamtschau für Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit

Bis zur Zulassungserweiterung von AR101 existierte keine effektive Therapie für Kleinkinder mit Erdnussallergie: Der aktuelle Versorgungsstandard kombinierte lediglich eine strikte Erdnusskarenz und das Vorhalten eines Adrenalin-Autoinjektors durch die Eltern zur Behandlung allergischer Reaktionen nach versehentlicher Exposition. Versehentliche Expositionen können trotz strikter Erdnussvermeidung der Betroffenen auftreten und stellen nicht nur eine Einschränkung der Lebensqualität, sondern auch eine Gefährdung der psychischen und physischen Gesundheit dar. Durch ihre Erdnussallergie leiden Kleinkinder unter potenziell schweren allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnussallergen. Durch die erforderliche strikte Erdnusskarenz und die grundsätzliche Angst vor einer versehentlichen Exposition und deren potenziellen schweren Folgen leidet zudem auch das Umfeld der betroffenen Kleinkinder unter der Allergie indirekt mit. Denn die Symptomschwere einer Reaktion ist nicht vorhersagbar. So kann bei einem Probanden mit zuletzt leichter Reaktion bei erneuter Exposition mit Erdnussspuren eine lebensbedrohliche Symptomatik auftreten. Daher sind (a) die Reduktion der Symptomschwere sowie insbesondere (b) die Freiheit von Symptomen nach versehentlichem Erdnusskontakt zentrale Therapieziele, um die Last der Erkrankung für die Betroffenen bzw. ihrer Eltern zu lindern und ihnen gleichzeitig auch die Angst vor schwereren Reaktionen zu nehmen.

Die Ergebnisse der ARC005 (POSEIDON) zeigen eindrucksvoll, dass AR101 im Vergleich zu Placebo bei Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren statistisch signifikant wirksamer ist, um die Symptomschwere bei Probanden mit Erdnussallergie zu reduzieren und sogar eine Symptomfreiheit nach versehentlichem Erdnusskontakt zu erreichen. Damit ermöglicht AR101 mit der nun erfolgten Zulassungserweiterung auch Kleinkindern erstmals den Zugang zu einer kausalen Therapie, die diesen therapeutischen Bedarf signifikant und bedeutsam adressiert.

In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für den Endpunkt „Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit“ ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von AR101 für betroffene Kinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren mit Erdnussallergie ableiten.

Sicherheit

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung. Alle unerwünschten Ereignisse (UE) und schwerwiegenden UE (SUE) wurden in der Studie ARC005 (POSEIDON) gemäß MedDRA Terminologie Version 21.1 kodiert und nach SOC und PT klassifiziert. Alle UE wurden von einem unabhängigen Daten- und Sicherheitsüberwachungsausschuss (engl. Data and Safety Monitoring Committee, DSMC) geprüft und überwacht. Die Erhebung und Dokumentation der UE wurden somit nach allgemeinen und international anerkannten unabhängigen Standards vorgenommen.

Gesamtraten UE, analysiert nach SOC und PT

Grundsätzlich zeigten sich bei der Behandlung von Kleinkindern mit AR101 keine neuen Sicherheitssignale gegenüber bisherigen Erfahrungen aus klinischen Studien und dem Praxisalltag zur Behandlung von Kindern im Alter von 4 bis 17 Jahren. Hinsichtlich der meisten Kategorien war die Sicherheit von AR101 in der Studie ARC005 (POSEIDON) bei der Behandlung von Kleinkindern mit der von Placebo vergleichbar.

Insgesamt traten im Verlauf der Studie bei 98,0 % der Probanden unter AR101 und bei 97,9 % der Probanden unter Placebo UE auf. Damit war der Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant (RR = 1,000; 95 %-KI = [0,951; 1,052]; p = 0,9865). Die überwiegende Mehrheit dieser UE war von leichter oder moderater Ausprägung, sodass die Ergebnisse für nicht-schwere UE vergleichbar waren. Auch für den geringen Anteil an schweren UE, welche bei 5,1 % der Probanden unter AR101 und 4,2 % der Probanden unter Placebo auftraten, wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen beobachtet (RR = 1,224; 95 %-KI = [0,246; 6,084]; p = 0,8044). Darüber hinaus wurden bei lediglich 6,1 % der Probanden im AR101-Arm und bei 4,2 % der Probanden im Placebo-Arm SUE erfasst, welche sich zwischen beiden Armen ebenfalls nicht statistisch signifikant unterschieden (RR = 1,469; 95 %-KI = [0,308; 7,011]; p = 0,6293).

Lediglich in zwei der SOC waren statistisch signifikante Unterschiede zwischen der AR101-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu erkennen (siehe Tabelle 4-2). Das betraf zum einen die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Diese UE traten bei 83,7 % der Probanden der AR101-Gruppe auf. Von den Probanden unter Placebo waren 64,6 % von UE des Gastrointestinaltrakts betroffen. Diese UE waren entweder leicht oder moderat im Schweregrad, schwere UE traten in dieser SOC nicht auf (siehe auch AESI, engl. Adverse Events of Special Interest). Für den Vergleich der AR101-Gruppe mit der Placebo-Gruppe betrug das RR für UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ 1,296 (95 %-KI = [1,032; 1,626]; p = 0,0254) und zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von AR101 an. Innerhalb dieser SOC trat weiterhin bei 53,1 % der mit AR101 behandelten Probanden Erbrechen (PT) auf. Im Placebo-Arm betrug der Anteil 31,3 %.

Dementsprechend ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied für diesen PT zugunsten von Placebo (RR = 1,698; 95 %-KI = [1,073; 2,687]; p = 0,0238). Insgesamt führten UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei nur 5,1 % der Probanden unter AR101 zum Therapieabbruch. Dieser Unterschied war im Vergleich zum Placebo-Arm, in dem keine Therapieabbrüche auftraten, nicht statistisch signifikant (RR = 5,444, 95 5-KI = [0,307; 96,481]; p = 0,2479).

Bei der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen in dem PT „Otitis Media/Mittelohrentzündung“. In der AR101-Gruppe waren lediglich 4,1 % der Probanden davon betroffen, während in der Placebo-Gruppe für 14,6 % der Probanden eine Otitis Media berichtet wurde. Das entsprechende RR für Otitis Media/Mittelohrentzündung (PT) im Vergleich der AR101-Gruppe zur Placebo-Gruppe betrug 0,280 (95 %-KI = [0,086; 0,910]; p = 0,0343). Der statistisch signifikante Unterschied war für diesen PT zugunsten von AR101.

Nicht-schwere UE (leicht und moderat) analysiert nach SOC und PT

Wie bei den Gesamtraten UE analysiert nach SOC und PT waren auch bei den nicht-schweren UE (leicht und moderat) lediglich in den zwei bereits beschriebenen SOC statistisch signifikante Unterschiede zwischen der AR101-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu erkennen (siehe Tabelle 4-2). Dabei traten bei 83,7 % der Probanden unter AR101 UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auf. Von den Probanden unter Placebo waren 64,6 % von UE des Gastrointestinaltrakts betroffen. Für den Vergleich der AR101-Gruppe mit der Placebo-Gruppe betrug das RR für leichte und moderate UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ 1,296 (95 %-KI = [1,032; 1,626]; p = 0,0254) und zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von AR101 an. Innerhalb dieser SOC trat weiterhin bei 53,1 % der mit AR101 behandelten Probanden Erbrechen (PT) von leichtem und moderatem Schweregrad auf. Im Placebo-Arm betrug der Anteil 31,1 %. Dementsprechend ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied für nicht-schweres Erbrechen (PT) zuungunsten von AR101 (RR = 1,698; 95 %-KI = [1,073; 2,687]; p = 0,0238).

Da es sich auch bei den UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ um überwiegend leichte und modere Ereignisse handelte, ergab sich wie für die Gesamtraten ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen für den PT „Otitis Media/ Mittelohrentzündung“. Die Patientenanteile entsprachen daher derer der Gesamtraten (siehe oben). Das entsprechende RR für Otitis Media im Vergleich der AR101-Gruppe zur Placebo-Gruppe betrug somit erneut 0,280 (95 %-KI = [0,086; 0,910]; p = 0,0343). Der statistisch signifikante Unterschied war für diesen PT zugunsten von AR101.

Gesamtschau zur Sicherheit

In der Studie ARC005 (POSEIDON) zeigten sich insgesamt sowohl bei Probanden unter AR101 als auch bei Probanden unter Placebo verschiedene UE. Diese waren in beiden Behandlungsarmen in der überwiegenden Mehrheit von leichtem und moderatem Schweregrad. Nur sehr wenige und zwischen AR101 und Placebo vergleichbare Patientenanteile zeigten darüber hinaus schwere oder schwerwiegende UE. Lediglich in einer SOC (Erkrankungen des

Gastrointestinaltrakts) zeigten sich statistisch signifikante Nachteile von AR101 im direkten Vergleich zu Placebo, welche ebenfalls nur leicht und moderat im Schweregrad waren. Gleiches galt für eine weitere SOC (Infektionen und parasitäre Erkrankungen) mit einem statistisch signifikanten Vorteil von AR101. Sämtliche weiteren aufgetretenen UE waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsarmen. Auch traten unter AR101 nicht statistisch signifikant mehr Therapieabbrüche auf. Insgesamt konnten bei Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren unter der Behandlung mit AR101 weder eine größere Häufigkeit noch eine Veränderung in der Ausprägung unerwünschter Ereignisse im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden. So ergaben sich weder Hinweise für einen Zusatznutzen noch für einen höheren Schaden (siehe Tabelle 4-2 und Abschnitt 4.3.1.3.6).

Grundsätzlich sind die für Kleinkinder in der Studie ARC005 (POSEIDON) beobachteten UE mit denen vergleichbar, welche für ältere Kinder im Alter von 4 bis einschließlich 17 Jahren in der vergleichbaren Studie ARC003 (PALISADE) dokumentiert wurden. Jedoch war bei den älteren Kindern (ARC003, PALISADE) das Auftreten von UE in mehreren Kategorien statistisch signifikant zum Nachteil von AR101. Dies traf auf mehrere SOC bzw. PT zu. Auch die Therapieabbrüche aufgrund von UE waren im Gegensatz zur Anwendung bei Kleinkindern (ARC005, POSEIDON) bei Kindern der Studie ARC003 (PALISADE) statistisch signifikant höher unter AR101 als unter Placebo (siehe auch Tabelle 4-70 in Abschnitt 4.4.2).

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse zu den UE von Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren (ARC005, POSEIDON) und Kindern ab einem Alter von 4 bis einschließlich 17 Jahren (ARC003, PALISADE) verdeutlicht, dass sich aus der frühzeitigen Intervention mit AR101 ein Vorteil für Kleinkinder im Vergleich zu älteren Kindern ergeben kann: Kleinkinder befinden sich in einer Phase, in der weniger und vor allem weniger schwere unerwünschte Ereignisse unter der Therapie auftreten. Damit unterstreichen die Ergebnisse bezüglich der Sicherheit von AR101 im vorliegenden Anwendungsgebiet die Vorteile des unter Modul 3 näher erläuterten „Window of Opportunity“: In diesem Zeitfenster kann bei Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren eine entsprechend frühe Allergen-Immuntherapie erfolgreich den weiteren Verlauf der Allergie positiv im Sinne einer länger andauernden, nachhaltigen Toleranzinduktion beeinflussen (20-22). Diese erhöhte Effektivität im „Window of Opportunity“ geht einher mit einer höheren Sicherheit und Verträglichkeit bei der frühen Anwendung von AR101 zur oralen Immuntherapie bei allergischen Kleinkindern von 1 bis einschließlich 3 Jahren (siehe Modul 3).

Zusammenfassend zeigte sich, dass die Behandlung mit AR101 nicht zu einem bedeutsam häufigeren Auftreten von UE führte. Diese Ergebnisse unterstreichen das günstige Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von AR101 für Kinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren. In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die Endpunkte zur Sicherheit ein Zusatznutzen nicht belegen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Erdnussallergie ist eine schwere chronische Erkrankung, deren bisheriges Management für Patienten von 1 bis einschließlich 3 Jahren in Deutschland auf strikte Erdnussvermeidung und symptomatische Behandlung von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition limitiert ist. Das stets präsente Risiko einer allergischen Reaktion nach versehentlichem Erdnusskontakt trotz alltäglichen Einschränkungen führt zu einem erhöhten Stresserleben, Angstzuständen und einer Beeinträchtigung des Alltags von Betroffenen und Eltern. Der derzeitige Versorgungsstandard der Erdnussallergie für Patienten von 1 bis einschließlich 3 Jahren stellt keine Therapie der zugrunde liegenden Krankheit dar: Ohne eine kausale Therapie treten weiterhin potenziell schwere allergische Reaktionen nach Exposition mit Erdnuss auf.

Der hohe therapeutische Bedarf nach einer Therapie, die die Krankheit kausal behandelt und dadurch schwere allergische Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnuss im Alltag nachweisbar verringert, wird mit AR101 erfolgreich adressiert. Die Behandlung mit AR101 ist wirksam, weist ein konsistentes, kontrollierbares und gut handhabbares Sicherheitsprofil auf und wird von den behandelten Patienten bzw. ihren Eltern in überwiegendem Maße befürwortet, wie bereits in der zugelassenen Indikation für Kinder im Alter von 4 bis 17 Jahren gezeigt werden konnte. Damit stellt AR101 eine bedeutende Behandlungsoption in der derzeit alternativlosen und unzureichenden Behandlung der Erdnussallergie für die vulnerable Patientengruppe der Kleinkinder dar. Die orale Immuntherapie mit AR101 kann die Schwere von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnuss reduzieren und verringert damit nachweislich die Krankheitslast der Kleinkinder.

In der hier bewerteten Population von Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren ist der Behandlungseffekt in Wirksamkeit und Sicherheit nochmals deutlich verbessert. Zum einen tolerierten in der pivotalen Studie ARC005 (POSEIDON) mehr als die Hälfte (61,2 %) der eingeschlossenen Probanden im Verum-Arm eine Provokationsdosis von 2000 mg Erdnussprotein und über zwei Drittel (68,4 %) konnte eine klinisch relevante Menge von 1000 mg Erdnussprotein tolerieren. Darüber hinaus wiesen etwa die Hälfte (51,0 %) der Probanden bei 2000 mg Erdnussprotein und 60,2 % der Probanden bei 1000 mg Erdnussprotein während der DBPCFC keinerlei Symptome (= Symptomfreiheit) auf. Zum anderen traten weniger Nebenwirkungen auf, insbesondere die systemischen allergischen Reaktionen waren im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant unterschiedlich. Dies war dagegen bei Patienten von 4 bis 17 Jahren der Fall (23-25). Darüber hinaus gibt es Hinweise für weitere positive Langzeiteffekte: Neben dem nachgewiesenen Behandlungseffekt von AR101 (Palforzia®) zur Erhöhung der tolerierten Erdnussmenge kann jenes frühe therapeutische Eingreifen mittels Allergen-Immuntherapie erfolgreich den weiteren Verlauf der Allergie positiv im Sinne einer länger andauernden, nachhaltigen Toleranzinduktion beeinflussen („Window of Opportunity“) (20-22, 26).

Damit deckt AR101 erfolgreich den therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet und erweitert die therapeutischen Möglichkeiten. In der Gesamtschau zum

medizinischen Zusatznutzen ergibt sich für die Zielpopulation von AR101, Kinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie, insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“.

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 Dossier zur Nutzenbewertung stellt das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von AR101 (Palforzia®) dar. Dies erfolgt unter dem Vorbehalt (siehe Modul 1 Abschnitt 1.5) der Rechtmäßigkeit der initialen Frühen Nutzenbewertung der Altersgruppe 4 bis 17 Jahre.

Patientenpopulation

Palforzia® ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert. Die Anwendung von Palforzia® kann bei Patienten, die 18 Jahre und älter sind, fortgeführt werden. Die Anwendung von Palforzia® hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen (27).

Die Erdnussallergie ist eine ernste Erkrankung, bei der Betroffene bereits nach einer Exposition mit Spuren von Erdnuss schwere, potenziell lebensbedrohliche allergische Reaktionen entwickeln können. In Deutschland ist die Erdnussallergie der häufigste Grund für eine Anaphylaxie bei Kindern (12-15). Die Ausprägung der Symptome jener Reaktionen ist dabei sehr heterogen: Die Symptome können lokal auftreten (z.B. Haut, Atemwege oder Gastrointestinaltrakt) oder mehr als ein Körpersystem betreffen (systemisch) und variieren in ihrer Schwere von mild (z.B. Juckreiz, Urtikaria) bis lebensbedrohlich und sogar tödlich (z.B. anaphylaktischer Schock) (1, 28). In Deutschland reagieren schätzungsweise 0,5 – 1,1 % der Kinder allergisch auf Erdnuss (29, 30), wobei sich die Krankheit normalerweise in der frühen Kindheit entwickelt und im Gegensatz zu anderen Nahrungsmittelallergien meist lebenslang bestehen bleibt (31, 32).

Intervention

Die Behandlung mit Palforzia® umfasst ein aufeinanderfolgendes, dreiphasiges, standardisiertes Dosierungsschema: Eine initiale Aufdosierung, gefolgt von einer Dosissteigerung und einer anschließenden Erhaltungstherapie (27).

Die initiale Aufdosierung findet innerhalb eines Tages statt, wobei Palforzia® bei Patienten im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren in steigenden Mengen von 0,5 mg bis 3 mg verabreicht wird. Zwischen den Dosen ist jeweils eine Beobachtungszeit von mindestens 20 bis 30 Minuten einzuhalten und es darf dabei keine Dosisstufe übersprungen werden. Nach Verabreichung der letzten Dosis müssen die Patienten mindestens 60 Minuten lang überwacht werden, bis sie entlassen werden können. Die initiale Aufdosierung wird in einer Gesundheitseinrichtung unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt.

Falls möglich beginnt am Tag nach der initialen Aufdosierung, spätestens jedoch innerhalb von 4 Tagen, die Dosissteigerungsphase laut Produktinformation. Kann bei einem Patienten innerhalb von 4 Tagen keine Dosissteigerung eingeleitet werden, ist die initiale Aufdosierung in der spezialisierten Gesundheitseinrichtung zu wiederholen. Auch während der Dosissteigerung erfolgt die Gabe der ersten Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung. Bevor die Patienten nach Verabreichung der ersten Dosis einer neuen Dosissteigerungsstufe entlassen werden können, müssen sie mindestens 60 Minuten lang beobachtet werden.

Sollten die Patienten die erste Dosis einer jeweiligen Dosisstufe tolerieren, können die folgenden Anwendung innerhalb dieser Dosisstufe selbstständig zu Hause fortgesetzt werden. Unter Voraussetzung, dass alle Dosisstufen toleriert werden, werden diese in jeweils 2-Wochen-Intervallen verabreicht. Es darf dabei keine Dosisstufe ausgelassen werden und die Dosissteigerung darf nicht schneller als in der Produktinformation dargestellt durchlaufen werden. Die Dosissteigerung der Patienten im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren weicht leicht von der bisherigen Altersgruppe 4 bis 17 Jahre ab; sie besteht aus 12 statt 11 Stufen der Dosissteigerung beginnend mit der neuen Dosierungsstufe von 1 mg (Dosisstufe 0). Die initiale Aufdosierung und Erhaltungsdosierung bleiben unverändert.

Im Anschluss an die Dosissteigerungen, folgt die Behandlung in der Erhaltungsdosis von Palforzia® mit 300 mg täglich. Die tägliche Erhaltungsdosis ist notwendig, um die Verträglichkeit und die klinische Wirksamkeit von Palforzia® langfristig aufrechtzuerhalten.

Das Pulver jeder Dosis muss oral, gemischt mit einer altersgerechten cremigen/breiigen Nahrung eingenommen werden. Dabei sollte die gesamte Dosis auf einige wenige Löffel voll halbfester/cremiger/breiiger Nahrungsmittel (z.B. Fruchtmus, Joghurt, Milchreis), gekühlt oder auf Raumtemperatur, entleert und gut vermischt werden. Flüssigkeiten (z.B. Milch, Wasser, Saft) sind dafür nicht zu verwenden.

Jede Dosis, die zu Hause eingenommen wird, sollte täglich zur etwa gleichen Uhrzeit, vorzugsweise abends, mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Für jede Behandlung wird daher eine Dauer von 1 Tag angenommen.

Vergleichstherapie

Für das Anwendungsgebiet von Palforzia® für Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie haben zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA stattgefunden (33, 34). In beiden Beratungsgesprächen wurde vom G-BA beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie für das jeweilige Anwendungsgebiet festgelegt. Dies wurde im Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren von Palforzia® für Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren bestätigt (24, 25, 35).

Da sich die Versorgungsituation nicht geändert hat und damit ungeachtet des Alters der Betroffenen weiterhin keine Arzneimittel oder Therapieoptionen zur Behandlung von Patienten mit Erdnussallergie abseits von Palforzia® zugelassen sind, wurde auch für das vorliegende Anwendungsgebiet beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert.

Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Palforzia® werden folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

Mortalität

Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

Morbidität

- Desensibilisierung gegen Erdnuss: Tolerieren von 1000 mg (2043 mg kumulativ) / 600 mg (1043 mg kumulativ) / 300 mg (443 mg kumulativ) / 2000 mg (4043 mg kumulativ) Erdnussprotein, Veränderung der maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein;

- Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit: Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen (bis einschließlich 1000 mg) der Exit-DBPCFC, insgesamt; maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen (bis einschließlich 1000 mg oder weniger) der Exit-DBPCFC, nach SOC; Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC (bis einschließlich 1000 mg bzw. 2000 mg);

- Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC;
- Inzidenz allergischer Reaktionen nach Exposition mit Erdnussallergenen: Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlicher und nicht-versehentlicher Exposition mit Erdnussallergenen;
- Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks (systemische allergische Reaktion mit Schweregrad ≥3);
- Modulierung des Immunsystems (pharmakodynamischer Endpunkt, der in Modul 2 dargestellt wird): Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration, Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration.

Sicherheit

- UE (UE gesamt, schwerwiegende UE (SUE) und UE, die zum Therapieabbruch führten)
- UE bzw. SUE nach Schweregrad
- UE und nicht-schwere UE, analysiert nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥10 % der Patienten in mindestens einem Arm oder bei ≥10 Patienten insgesamt und bei ≥1 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)
- Schwere UE nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥5 % der Probanden in mindestens einem Arm auftraten oder bei ≥10 Probanden insgesamt und bei ≥1 % der Probanden in mindestens einem Arm auftraten)
- Auftreten von UE von besonderem Interesse, nach Schweregrad und SUE:
    - Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit bzw. Hypersensitivität)
    - Systemische allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion jedes Schweregrades bis hin zum anaphylaktischen Schock);
    - Gastrointestinale Symptome mit längerer Dosisunterbrechung (> 7 aufeinanderfolgende Tage) oder die zu einem vorzeitigen Therapieabbruchführten;
    - Exposition mit Nahrungsmittelallergenen
    - Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation
- UE ohne allergische Reaktion

Studientypen

Die pivotale Phase 3-Studie ARC005 (POSEIDON) war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von AR101 bei erdnussallergischen Kindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren.

Die Studie umfasste folgende Phasen:

- **Screening-DBPCFC**: In Frage kommende Probanden, die nach dem Verzehr von Einzeldosen von > 3 mg bis ≤ 300 mg Erdnussprotein in einer Screening-DBPCFC altersadäquate dosislimitierende Allergiesymptome entwickelten, wurden im Verhältnis 2:1 zufällig einer verblindeten Behandlung mit AR101 oder Placebo zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region (Nordamerika, Europa).

- **Initiale Aufdosierungsphase (Dauer von 2 Tagen)**: Die Probanden begannen am Tag 1 unter ärztlicher Aufsicht im Studienzentrum mit einer schrittweisen Aufdosierung des Studienpräparats (bis zu 4 Einzeldosen von 0,5, 1, 1,5 und 3 mg), die je nach Verträglichkeit in Abständen von 20 bis 30 Minuten verabreicht wurden. Probanden, welche die 3 mg-Dosis an Tag 1 toleriert hatten, erhielten an Tag 2 erneut eine einzelne 1 mg-Dosis. Bei Probanden, welche die 1 mg-Dosis mit höchstens leichten, nicht dosislimitierenden Allergiesymptomen toleriert hatten, begann die Dosissteigerungsphase. Probanden, die die Dosen an Tag 1 oder Tag 2 nicht toleriert hatten, brachen die Studie vorzeitig ab.

- **Dosissteigerungsphase (Dauer von 24 - 40 Wochen):** Im Zeitraum der Dosissteigerung (maximal 40 Wochen) wurde die Dosis von AR101 etwa alle 2 Wochen erhöht. Die täglichen Dosen des Studienpräparats betrugen während der Dosissteigerung 1, 3, 6, 12, 20, 40, 80, 120, 160, 200, 240 und 300 mg pro Tag. Die erste Dosis des Studienpräparats in jeder neuen Dosisstufe wurde unter ärztlicher Aufsicht im Studienzentrum verabreicht; die verbleibenden Dosen in jeder Dosisstufe wurden je nach Verträglichkeit täglich zu Hause verabreicht. Dosisanpassungen konnten zugelassen werden. Für Probanden, welche die Dosis von 300 mg pro Tag 2 Wochen lang innerhalb von 40 Wochen toleriert haben, begann die Erhaltungsphase. Probanden, die die Dosis von 300 mg pro Tag nicht über 2 Wochen innerhalb von 40 Wochen während der Dosissteigerung tolerieren konnten, brachen die Studie vorzeitig ab.

- **Erhaltungsphase (Dauer von 12 - 24 Wochen):** Die Probanden, die mit der Erhaltungstherapie begannen, setzten die tägliche Einnahme des Studienpräparats in einer Dosierung von 300 mg pro Tag über den Zeitraum der Behandlungsphase von insgesamt etwa 12 Monaten fort (Dosissteigerungs- und Erhaltungsphase), wobei sie alle 4 Wochen das Studienzentrum besuchten. Die Dauer der Erhaltungstherapie konnte je nach Dosissteigerungsintervall (24 - 40 Wochen) zwischen mindestens 12 und maximal 24 Wochen variieren. Eine Dosisanpassung war möglich.

- **Exit-DBPCFC**: Nach dem Ende der Erhaltungsphase wurde für die Probanden eine Exit-DBPCFC bis zu einer einzelnen höchsten Dosis von 2000 mg Erdnussprotein (4043 mg kumulativ) durchgeführt. Die tägliche Dosis von 300 mg AR101 musste mindestens zwei aufeinander folgende Wochen lang toleriert werden, bevor die Exit-DBPCFC durchgeführt werden konnte. Eine DBPCFC umfasste zwei Provokationen: An einem Tag wurde das zu testende Nahrungsmittel und an einem anderen Tag ein Placebo-Präparat verwendet. Probanden, die beide Tage der Exit-DBPCFC absolvierten, schlossen die Studie ab.

Insgesamt wurden für die Studie ARC005 (POSEIDON) 289 erdnussallergische Probanden im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren gescreent. Insgesamt 146 Probanden wurden der Studienbehandlung randomisiert zugeteilt (98 Probanden der AR101-Gruppe und 48 Probanden der Placebo-Gruppe). Die Randomisierung erfolgte über ein interaktives Antwortsystem am Tag 1 der initialen Aufdosierungsphase. Davon schlossen 83/98 Probanden (84,7 %) in der AR101-Gruppe und 45/48 Probanden (93,8 %) in der Placebo-Gruppe die Studie ab. Kein Proband verstarb während der Studie.

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 4-3: Ein- und Ausschlussgründe

Nr.	Kategorie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Kinder im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie	Andere Patientenpopulationen
2	Intervention	Orale Immuntherapie (OIT) mit AR101, entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea L., semen* (Erdnüsse) in der Dosierung gemäß Produktinformation	Andere Interventionen
3	Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten (Placebo)	Andere Vergleichstherapien
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	Ausschließlich andere Endpunkte
5	Studientyp	Phase 3 RCT	Andere Studientypen
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	–
7	Publikationstyp	Vollpublikation	Duplikate, Konferenzartikel, Reviewartikel, Sekundärpublikation
8	Publikationssprache	Deutsch oder Englisch	Publikation in anderer Sprache
OIT: Orale Immuntherapie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, engl. randomized controlled trial			

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung umfasst die Patientenpopulation Kinder im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie (27).

Die Diagnose einer Erdnussallergie erfordert eine nachgewiesene Sensibilisierung, etwa durch Hautpricktests und/oder spezifische IgE-Antikörper, welche durch eine Anamnese (oder seltener eine Nahrungsmittelprovokation) eindeutig allergischen Symptomen nach einer Exposition mit Erdnuss zugeordnet werden kann (1). 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 Produktinformation einzunehmen (27).

- In der initialen Aufdosierungsphase werden 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg und 3 mg AR101 in aufsteigender Dosierung alle 20 bis 30 min eingenommen.
- In der darauffolgenden Dosissteigerungsphase wird täglich AR101 eingenommen und die Dosierung in zweiwöchigen Intervallen (Start: 1 mg) erhöht, bis eine tägliche

Dosierung von 300 mg erreicht wird. Die Dosisstufen betragen 1/3/6/12/20/40/80/120/160/200/240 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 (zVT) umfasst die bereits für das erste Nutzenbewertungsverfahren zu AR101 (Palforzia®) (Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie) vom G-BA bestimmte zVT „beobachtendes Abwarten“ (umgesetzt durch Placebo) (33, 34, 36, 37).

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 (38). 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.

Studientyp

Zur Gewährleistung einer optimalen Evidenz wurden nur Phase 3 RCT 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 Recherche erfolgte am 09.12.2024.

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 18.12.2024.

- 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.

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 das zu bewertende Arzneimittel durchgeführt. Es konnte ein 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 (Vorgangsnummer 2021-10-15-D-666). Jedoch handelte es sich hierbei um ein Verfahren mit Kindern im Alter von 4 bis 17 Jahren und somit nicht um das hier vorliegende Anwendungsgebiet mit Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren.

Die Recherche wurde am 18.12.2024 durchgeführt.

[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

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):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– 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.

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte und das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden im Dossier gezeigten patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Die entsprechenden Angaben beziehen sich dabei auf den klinischen Studienbericht der Studie ARC005 (POSEIDON) (19).

In der zur Bewertung des Verzerrungspotentials eingesetzten Methodik wurde den Kriterien der Verfahrensordnung des G-BA zur Beurteilung von RCT gefolgt (38):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz;
- Verdeckung der Gruppenzuteilung;
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person;
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung;
- Sonstige Aspekte.

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber;
- Umsetzung des ITT-Prinzips;
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung;
- Sonstige Aspekte.

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig“ oder „hoch“ klassifiziert. Ein niedriges Verzerrungspotenzial weist dabei darauf hin, dass die Ergebnisse der Studien mit einer hohen Wahrscheinlichkeit nicht relevant verzerrt waren. Im Gegensatz dazu weist ein hohes Verzerrungspotenzial darauf hin, dass eine Korrektur verzerrender Aspekte die Grundaussage der Ergebnisse beeinflussen könnte. Randomisierte Studien, die ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweisen, zeichnen sich durch eine hohe qualitative Ergebnissicherheit aus.

Bei der Beurteilung eines Endpunkts wurde das Verzerrungspotenzial zunächst auf Studienebene und anschließend für jeden Endpunkt einzeln bewertet, basierend auf den unter A aufgeführten Aspekten. Ergab diese Bewertung eine niedriges Verzerrungspotenzial und bestätigten die unter B aufgeführten Aspekte diese Einschätzung, wurde auch für den betreffenden Endpunkt das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Wurde die Bewertung auf Studienebene als „hoch“ eingestuft, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt ebenfalls als „hoch“ bewertet. Ein als „hoch“ eingestuftes Verzerrungspotenzial führte allerdings nicht zum Ausschluss des Endpunktes aus dem Nutzendossier.

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-

[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.

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.

Die Beurteilung der für die Nutzenbewertung relevanten Studie ARC005 (POSEIDON) erfolgte anhand des CONSORT-Statements. Die CONSORT-Checkliste für die Studie ARC005 (POSEIDON) ist in Anhang 4-E dargestellt. Für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie wurden sowohl für das CONSORT-Statement als auch für den Abschnitt 4.3.1 das Studienprotokoll, der statistische Analyseplan und der klinische Studienbericht als Informationsquelle zugrunde gelegt (19, 39, 40).

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.

[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.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von AR101 (Palforzia®) erfolgt anhand der randomisierten kontrollierten klinischen, pivotalen Phase 3-Studie ARC005 (POSEIDON). Die Ergebnisse werden in dem Abschnitt 4.3.1.3 separat beschrieben. Für diese Studie war Aimmune Therapeutics Inc. Sponsor. Das Produkt AR101 wurde am 1. September 2023 von dem pharmazeutischen Unternehmer Stallergenes gekauft. Seit dem 6. September 2024 ist Stallergenes in Frankreich die Inhaberin der Zulassung und verantwortlich für das Inverkehrbringen von AR101 (27). Die Stallergenes GmbH vertritt Stallergenes in Deutschland.

Patientencharakteristika

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie ARC005 (POSEIDON) werden folgende Charakteristika der Patienten zur Baseline dargestellt:

Demografische Charakteristika der Studienpopulation

- Alter;
- Altersgruppe;
- Geschlecht;
- Ethnizität;
- Ethnischer Hintergrund;
- Größe;
- Gewicht;
- BMI;
- Land.

Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation

- Gesamt-IgE;
- Erdnuss-spezifisches IgE;
- Erdnuss-spezifisches IgG4;
- Erdnuss-spezifisches IgE/IgG4-Verhältnis;
- Quaddeldurchmesser im Hautpricktest;
- Ara h 2 IgE-Konzentration;
- Ara h 2 IgG_4-Konzentration;
- Verhältnis der Ara h 2 IgE-Konzentration/Ara h 2 IgG_4-Konzentration;
- Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein bei der Screening-DBPCFC;
- Monate seit der Diagnose einer Erdnussallergie;
- Anzahl der allergischen Reaktionen auf Erdnüsse im Leben;
- Monate seit der letzten allergischen Reaktion auf Erdnüsse;
- Symptome während der letzten Erdnussexposition;
- Derzeitige oder frühere Allergien (exkl. Erdnuss) in der Vorgeschichte;
- Allergieausprägung;
- Art der verursachenden Allergie.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Nutzenbewertung von AR101 wurden patientenrelevante Endpunkte hinsichtlich der Morbidität und Sicherheit untersucht. Diese sind in Tabelle 4-4 dargestellt. Die Mortalität wurde anhand der UE, die zum Tod führten, vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Tag der letzten Anwendung der Studienmedikation kontinuierlich über den Studienverlauf erhoben. Die Einnahme der Studienmedikation kann aber ohne negativen Einfluss auf die Mortalität angesehen werden, da kein Patient im Rahmen der Studie ARC005 (POSEIDON) verstorben ist.

Tabelle 4-4: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT ARC005 (POSEIDON) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ARC005
Mortalität	–	–	–
Morbidität	**Desensibilisierung gegen Erdnuss (DBPCFC)**	Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (2043 mg kumulativ)	X[1]
		Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein (1043 mg kumulativ)	X[1]
		Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein (443 mg kumulativ)	X[2]
		Tolerieren von 2000 mg Erdnussprotein (4043 mg kumulativ)	X[2]
		Veränderung der maximal tolerierten Dosis (MTD) Erdnussprotein	X[2]
	Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit (bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition, DBPCFC)	Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen (bis einschließlich 1000 mg) der Exit-DBPCFC, insgesamt	X[2]
		Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen (bis einschließlich 1000 mg oder weniger) der Exit-DBPCFC, nach SOC	X[P]
		Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC (bis einschließlich 1000 mg bzw. 2000 mg)	X[2]
	Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC	Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC	X[2]
	Inzidenz allergischer Reaktionen nach Exposition mit Erdnussallergenen	Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlicher und nicht-versehentlicher Exposition mit Erdnussallergenen	X[2]
	Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks	Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks (systemische allergische Reaktion mit Schweregrad ≥3)	X[2]
	Modulierung des Immunsystems	Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration	X[3]
		Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration	X[3]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	–	–	–
Sicherheit	**Unerwünschte Ereignisse (UE)**	UE (UE gesamt, schwerwiegende UE (SUE) und UE, die zum Therapieabbruch führten)	X[S]

		UE bzw. SUE nach Schweregrad	X^S
		UE und nicht-schwere UE, analysiert nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥10 % der Probanden in mindestens einem Arm oder bei ≥10 Probanden insgesamt und bei ≥1 % der Probanden in mindestens einem Arm auftraten)	X^S
		Schwere UE nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥5 % der Probanden in mindestens einem Arm auftraten oder bei ≥10 Probanden insgesamt und bei ≥1 % der Probanden in mindestens einem Arm auftraten)	X^S
		Auftreten von UE von besonderem Interesse, nach Schweregrad und SUE: • Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit bzw. Hypersensitivität) • Systemische allergische Reaktion (Anaphylaktische Reaktion jedes Schweregrades bis hin zum anaphylaktischen Schock) • Gastrointestinale Symptome mit längerer Dosisunterbrechung (> 7 aufeinanderfolgende Tage) oder die zu einem vorzeitigen Therapieabbruch führten; • Exposition mit Nahrungsmittelallergenen • Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation	X^S
		UE ohne allergische Reaktion	X^S

X: Endpunkt wurde erhoben; X^1: primärer Endpunkt; X^2: sekundärer Endpunkt; X^3: pharmakodynamischer Endpunkt, nur in Modul 2 dargestellt; X^S: Sicherheitsendpunkt; X^P: post-hoc berechneter Endpunkt.

DBPCFC: engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; mg: Milligramm; MTD: maximal tolerierte Dosis; PT: engl. Preferred Term; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SOC: engl. System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

Mortalität

Die Mortalität wurde anhand der UE, die zum Tod führten, vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Tag der letzten Anwendung der Studienmedikation kontinuierlich über den Studienverlauf erhoben.

Das Versterben eines Patienten lässt sich eindeutig und objektiv feststellen. Die Erhebung ist unabhängig von subjektiven Einschätzungen oder der Interpretation des Endpunkterhebers.

Die Mortalität ist entsprechend § 3 Abs 3 AM Nutzen V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung) (41) und aus Sicht der Stallergenes GmbH ein patientenrelevanter Endpunkt.

Morbidität

Desensibilisierung gegen Erdnuss (DBPCFC)

Das Ziel der kontinuierlichen Behandlung mit AR101 ist es, einen Zustand der klinisch relevanten Desensibilisierung gegen Erdnuss zu erreichen und aufrechtzuerhalten. Dies wurde in der für die Nutzenbewertung von AR101 herangezogenen klinischen Studie ARC005 (POSEIDON) anhand des Tolerierens einer definierten Menge Erdnussprotein in einer allergen-spezifischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC, engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge) untersucht. Dabei wurde 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 dieser Studie werden in dem vorliegenden Dossier anhand verschiedener Erhebungen dargestellt.

Die Desensibilisierung gegen Erdnuss wurde in der Studie ARC005 (POSEIDON) anhand der folgenden Dosierungsschwellen sowie der Veränderung der maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein untersucht:

- Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (2043 mg kumulativ) in der Exit-DBPCFC;
- Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein (1043 mg kumulativ) in der Exit-DBPCFC;
- Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein (443 mg kumulativ) in der Exit-DBPCFC;
- Tolerieren von 2000 mg Erdnussprotein (4043 mg kumulativ) in der Exit-DBPCFC;
- Veränderung der maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein in der DBPCFC.

Die DBPCFC wurde auf Grundlage von PRACTical ALLergy (PRACTALL) Leitlinie der Arbeitsgruppe Adverse Reactions to Foods Committee of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) durchgeführt (42). 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 doppelblind; weder der Patient bzw. ihre Eltern noch der Prüfarzt weiß, ob es sich um ein tatsächliches Allergen oder ein geschmacklich maskiertes Placebo handelt. Dabei wird der Patient auf das Tolerieren konsekutiver Einzeldosen von 1, 3, 10, 30, 100, 300 und 1000 mg Erdnussprotein (oder Placebo) getestet (42). In der in diesem Dossier herangezogenen Studie ARC005 (POSEIDON)

wurde die Provokationstestung zusätzlich auf 600 und 2000 mg gesteigert. Einzeldosen Erdnussprotein und Placebo wurden mit einem Trägernahrungsmittel vermischt und zwecks Verblindung mit künstlichen Geschmacksstoffen maskiert. Die Einzeldosen wurden nacheinander in 20- bis 30-minütigen Abständen verabreicht bis zu einer einzelnen höchsten Provokationsdosis von 300 mg bei der Screening-DBPCFC (444 mg kumulativ) und 2000 mg bei der Exit-DBPCFC (4043 mg kumulativ) getestet (siehe Tabelle 4-5). Die Erdnuss- und Placebo-DBPCFCs wurden an verschiedenen Tagen (innerhalb von 7 Tagen) durchgeführt und in zufälliger Reihenfolge angeordnet.

Die genaue Beschreibung der Methodik einer DBPCFC ist im Modul 4 A in der bereits zugelassenen Indikation von AR101 zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie detailliert beschrieben worden und trifft für die Studie ARC005 (POSEIDON) gleichermaßen zu (23).

Vor der DBPCFC wurden die Patienten der Studie ARC005 (POSEIDON) auf eine Exazerbation von Asthma und chronischer atopischer Erkrankungen untersucht. Antihistaminika und andere Medikamente, die die Beurteilung einer allergischen Reaktion beeinträchtigen könnten, mussten vor der DBPCFC für etwa fünf Halbwertszeiten der Medikamente abgesetzt werden. Die DBPCFCs wurden unter ärztlicher Aufsicht am Studienzentrum durchgeführt und folgten festgelegten Kriterien, wobei Notfallmedikation und geschultes Personal sofort verfügbar waren.

Die Vitalparameter wurden vor jeder Dosis während der DBPCFC gemessen; wenn das Intervall zwischen den Provokationsdosen verlängert war, wurden die Vitalparameter in 15- bis 20-minütigen Abständen nach der Dosis gemessen. Dosislimitierende Symptome wurden während der DBPCFC vom Studienarzt beurteilt, welcher für die Behandlungszuweisung verblindet war.

Tabelle 4-5: Modifiziertes DBPCFC-Dosierungsschema nach PRACTALL für die Screening- und Exit-DBPCFC der Studie ARC005 (POSEIDON)

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

a: Nach Ermessen des Prüfarztes konnte zu Beginn der Exit-DBPCFC eines Patienten eine Dosis von 1 mg hinzugefügt werden.
DBPCFC: engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; mg: Milligramm

Eine DBPCFC wird in einer Gesundheitseinrichtung unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt und ist der etablierte „Goldstandard“ zur Simulation einer versehentlichen Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen zur Einschätzung des Niveaus der Desensibilisierung, d.h. sowohl den Schweregrad der jeweiligen Symptome als auch der maximal tolerierten Menge, die durch die ansteigenden Dosen ausgelöst werden (34, 42).

Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit (bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition, DBPCFC)

Bei Patienten mit einer Allergie können bei einer Exposition mit dem entsprechenden Allergen allergische Symptome auftreten, welche insbesondere bei Erdnussallergie lebensbedrohlich sein können. Das Ziel einer Allergen-Immuntherapie ist es, Symptomen infolge von einer Exposition mit dem Allergen vorzubeugen oder diese zumindest zu mildern, um insbesondere schwere und potenziell lebensbedrohliche Symptome in einem patientenrelevanten Ausmaß zu verringern .

Die Reduktion der Symptomschwere bzw. das Erreichen von Symptomfreiheit wurde anhand der folgenden Operationalisierungen untersucht:

- Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen (bis einschließlich 1000 mg) der Exit-DBPCFC, insgesamt;
- Maximale Symptomschwere (bis einschließlich 1000 mg oder weniger) der Exit-DBPCFC, nach SOC;
- Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC (bis einschließlich 1000 mg bzw. 2000 mg).

Die Symptomschwere der allergischen Reaktion auf eine Exposition mit Erdnuss bzw. das Erreichen von Symptomfreiheit wurde zum einen anhand der unter dem Endpunkt „Desensibilisierung gegen Erdnuss“ beschrieben DBPCFC ermittelt. Unabhängig von der Höhe der Provokationsdosis in der DBPCFC wurde pro Proband zusätzlich die Symptomschwere bei der maximal tolerierten Dosis (= maximale Symptomschwere) während der DBPCFC erhoben und zwischen den Behandlungsarmen verglichen. Die maximale Symptomschwere in der Exit-DBPCFC wird damit unabhängig von der erreichten maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein an getestetem Erdnussprotein und gleichzeitig unabhängig von dem Schweregrad der Symptome während der Screening-DBPCFC dargestellt.

Die maximale Symptomschwere wurde für alle Dosisstufen inklusive der nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-DBPCFC ermittelt. Die gleichen 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 Reaktionsschwelle aufwiesen.

Gesamtschau zur Patientenrelevanz der Endpunkte Desensibilisierung gegen Erdnuss, Reduktion der Symptomschwere und Symptomfreiheit

Eine Immuntherapie spielt prinzipiell in der Therapie von Allergien eine entscheidende Rolle: Nach einer erfolgreichen Desensibilisierung können die Patienten ein hohes Maß an Kontrolle wiedererlangen, indem das Risiko, im Alltag nach versehentlicher Exposition schwere allergische Reaktionen zu erleiden, in patientenrelevantem Maße verringert wird.

Patienten mit Erdnussallergie sind nahezu dauerhaft dem Risiko ausgesetzt, bei einer Exposition mit dem entsprechenden Allergen allergische Symptome zu erleben, die mitunter lebensbedrohlich sein können (18, 43). Bei einer Erdnussexposition sind der Schweregrad und das Ausmaß der allergischen Symptome allerdings nicht vorhersagbar, sodass sich Betroffene und deren Familien im Alltag stark einschränken und ständig achtsam sein sowie das Allergen kategorisch vermeiden müssen. Insbesondere bei Kleinkindern bedeutet dies eine erhöhte Aufmerksamkeit und eine hohe Verantwortung für die Eltern oder Betreuer. Dennoch kommt es bei erdnussallergischen Kindern aufgrund von versehentlicher Exposition mit dem Allergen immer wieder erneut zu schweren anaphylaktischen Reaktionen (44, 45), deren Ausmaß in der Regel gravierender ist als bei erwachsenen Patienten (15). Bei Betroffenen, und im vorliegenden Anwendungsgebiet insbesondere bei den Eltern und Angehörigen, führt dies zu einem hohen Stresslevel und Angstzuständen, da ein grundsätzliches und permanentes potenzielles Risiko besteht, nach einem Allergenkontakt eine allergische Reaktion bis hin zu einer Anaphylaxie zu erleiden (18, 46-48). Die Familien der Patienten im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren leiden daher nicht nur direkt unter den Symptomen gelegentlicher allergischer Reaktionen, sondern auch indirekt unter der dauerhaften Angst vor potenziell schweren Reaktionen in verschiedenen Bereichen des täglichen Lebens, die außerhalb der eigenen Kontrolle liegen (18, 49-52). Dies spricht somit für einen frühen Behandlungsbeginn, das Risiko einer schweren allergischen Reaktion nach unbeabsichtigter Exposition zu senken, bevor die Kleinkinder in die Krippe, den Kindergarten oder später die Schule gehen (53).

Bei der Manifestation und Schweregrad von allergischen Reaktionen können Augmentationsfaktoren wie körperliche Anstrengung, Infektionen, Stress und die Einnahme definierter Medikamente die Schwelle für eine allergische Reaktion senken und dabei den Schweregrad der Symptome erhöhen (54-57). Die Symptome können dabei in verschiedenen Schweregraden von leicht bis potenziell lebensbedrohlich auftreten, wobei die Schwere der Allergie und das individuelle Risikoprofil einen Einfluss auf die Ausprägung der Reaktion haben können. Bei Kleinkindern sind die Kofaktoren und die Ausprägung von Komorbiditäten (siehe Modul 3) aufgrund des jungen Lebensalters allerdings in einem wesentlich geringeren Ausmaß vorhanden als bei älteren Patienten. So können Alkoholkonsum und altersinduzierte hormonelle Einflüsse (Pubertät) in dieser Altersgruppe beispielsweise ausgeschlossen werden. Auch die Stressbelastung sowie die Stressoren selbst sind bei Kleinkindern geringer, als dies bei Kindern und Jugendlichen der Fall ist (58). Bei Kleinkindern ist die Ausprägung der Erdnussallergie zudem noch nicht so weit vorangeschritten wie bei älteren Kindern bzw. Jugendlichen, da sich diese mit zunehmendem Alter manifestiert (53, 59, 60). So geht ein jüngeres Lebensalter mit einem niedrigeren mittleren Erdnuss-spezifischen IgE-Level einher (siehe auch Modul 2) (19). Während sich bei älteren Kindern bereits hohe Erdnuss-spezifische IgE-Konzentrationen entwickelt haben, sind die Werte im Kleinkindstadium oft noch gering. Daher kann eine frühe Allergen-Immuntherapie bereits im Kleinkindalter die im Entwicklungsprozess befindliche Erdnussallergie noch maßgeblich bis hin zu einer länger andauernden, nachhaltigen Toleranzinduktion beeinflussen, bevor höhere spezifische Antikörperkonzentrationen und damit eine ausgeprägtere Sensibilisierung erreicht werden. Hinweise auf das Potenzial, in diesem frühen Zeitfenster durch Desensibilisierung („Window of Opportunity“) erfolgreich den weiteren Verlauf der Allergie positiv zu beeinflussen, zeigten sich bereits in klinischen Studien (20-22). Eine versehentliche Exposition ist darüber hinaus unter elterlicher Kontrolle weniger wahrscheinlich als bei Kindern ab 4 Jahren und Jugendlichen.

Da der Einfluss von Augmentationsfaktoren in der Diagnose und Behandlung von Erdnussallergien komplex ist und zumeist individuell betrachtet werden muss, sollte gemäß der klinischen Expertenmeinungen immer die orale Provokationstestung als Referenzstandard herangezogen werden (54). Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) erachten eine klinisch relevante Reaktionsschwelle von 1000 mg Erdnussprotein in wissenschaftlichen Gutachten zum Wirksamkeitsendpunkt (eingeholt vor Beginn der Studie ARC003 (PALISADE)) als angemessen, um den primären Wirksamkeitsendpunkt zu beurteilen (61, 62). In der Studie ARC005 (POSEIDON) mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde für erdnussallergische Kinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren neben dem klinisch relevanten Schwellenwert von 1000 mg im Vergleich zu den vorherigen AR101-Studien auch ein Schwellenwert von 2000 mg eingeführt und im Dossier für den Endpunkt „Desensibilisierung gegen Erdnuss“ herangezogen. Es ist höchst unwahrscheinlich, einer derartigen Menge versehentlich exponiert zu sein. Eine klinisch relevante Desensibilisierung gegen Erdnuss sollte grundsätzlich mögliche im Alltag auftretende Schwankungen der individuellen Reaktionsschwelle aufgrund von Augmentationsfaktoren durch einen angemessen Sicherheitspuffer mit einbeziehen. Die Höhe der Provokationsdosen von 1000 mg sowie insbesondere auch 2000 mg während der Exit-DBPCFC tragen diesem

Umstand in ausreichendem Maße Rechnung. Der Ausgang einer DBPCFC wird bei Kleinkindern zudem wesentlich weniger stark durch Augmentationsfaktoren und Kofaktoren beeinflusst als bei älteren Kindern oder Erwachsenen. Aufgrund dessen stellt die DBPCFC für diese Patientenpopulation im besonderen Maße eine geeignete und valide Methode dar, um eine Desensibilisierung unter kontrollierten und standardisierten Bedingungen zu beurteilen, die der Lebensrealität der Patienten ähnlich ist und erlaubt somit im frühen Kindesalter eine zuverlässige Beurteilung des Risikos einer versehentlichen Exposition mit Erdnüssen.

Eine erfolgreiche Desensibilisierung geht darüber hinaus mit der Reduktion der Symptomschwere einher bis hin zum Erreichen von Symptomfreiheit für erdnussallergische Kleinkinder. Schon in AR101-Studien für das bereits zugelassene Anwendungsgebiet konnte gezeigt werden, dass in Folge der Desensibilisierung besonders schwere und potenziell lebensbedrohliche Symptome in patientenrelevantem Maße gemindert werden können (23): Der G-BA bewertete in der Indikation von AR101 für Kinder im Alter von 4 bis einschließlich 17 Jahren (23) den vom pharmazeutischen Unternehmer post-hoc definierten Endpunkt „Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ nicht per se als valides Surrogat für das Auftreten von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Erdnussexposition im Alltag. Die Symptomfreiheit im Rahmen der Provokationstestung wurde hingegen bereits als patientenrelevant angesehen (24, 25).

Das schrittweise Erreichen einer entsprechenden klinisch relevanten Reaktionsschwelle sowie die generelle Reduktion der Symptomschwere bzw. das Erreichen von Symptomfreiheit nach Erdnussexposition entspricht einem Patientennutzen gemäß AM-RL. Insgesamt handelt es sich daher bei der Desensibilisierung gegen Erdnuss sowie der Reduktion der Symptomschwere und Symptomfreiheit aus Sicht der Stallergenes GmbH um valide und patientenrelevante Endpunkte.

Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC

In der Studie ARC005 (POSEIDON) wurde die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC erfasst. Vor Beginn der Behandlung wurde die individuelle Reaktionsschwelle der Patienten mittels Screening-DBPCFC eingeschätzt. Nach Abschluss der Behandlung wurde diese Einschätzung in einer Exit-DBPCFC wiederholt. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die Adrenalin als Notfallmedikation während der jeweiligen Screening- und Exit-DBPCFC erhielten, wurden nach Art der Provokation (Erdnuss oder Placebo) und Behandlungsgruppe erhoben. Eltern und Betreuungspersonen wurde ein Epinephrin-Autoinjektor zur Verfügung gestellt oder verschrieben, sofern keiner vorhanden war. Die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation wurde in der Studie ARC005 (POSEIDON) ebenfalls als UE von besonderem Interesse erhoben.

Bei erdnussallergischen Patienten können bei Exposition mit Erdnuss systemische allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen) auftreten. Diese anaphylaktischen Reaktionen können lebensbedrohlich sein und erfordern gemäß AWMF-Leitlinie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) eine Behandlung mit Adrenalin (28). 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 (56, 57, 63). Der Einsatz von Antihistaminika und Steroiden wurde nicht in die Erhebung einbezogen, da diese zur Behandlung leichterer Symptome eingesetzt werden. Adrenalin hingegen ist das Mittel der Wahl bei Anaphylaxien, da es schnell wirkt und eine Ausbreitung der allergischen Reaktion stoppt. Daher wird Adrenalin empfohlen, wenn eine Progression der Symptome erwartet wird (28). 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 (13, 64).

Da eine versehentliche Exposition mit Erdnuss oft unwissentlich geschieht und unmittelbar 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 ihrer 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 (65, 66). Zudem sind nicht nur Betroffene, sondern auch Eltern und Betreuer oft nicht geschult oder fühlen sich nicht sicher im Umgang mit der Notfallmedikation (47).

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.

Insgesamt handelt es sich daher bei der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC aus Sicht der Stallergenes GmbH um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt und entspricht insbesondere für Kinder einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität gemäß SGB V § 35b.

Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlicher und nicht-versehentlicher Exposition mit Erdnussallergenen

Die Verringerung des Schweregrades und der Häufigkeit allergischer Reaktionen auf Erdnuss sind patientenrelevante Therapieziele jeder Erdnuss-Immuntherapie. Mittels der Inzidenz allergischer Reaktionen wurde in der Studie ARC005 (POSEIDON) die Häufigkeit des Auftretens allergischer Reaktionen erfasst. Alle systemischen allergischen Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen) wurden dabei vom Prüfarzt unabhängig vom Schweregrad oder Auslöser dokumentiert. Die Patienten in beiden Behandlungsarmen hielten innerhalb der Studie eine strenge Erdnusskarenz wie sie auch außerhalb des Studienkontextes durch die Patienten

vorgenommen wird (1, 19). Die Exposition gegenüber Erdnussallergenen war daher eine in der Regel unbeabsichtigte Einnahme von Erdnüssen.

Aufgrund des Fehlens einer zugelassenen Therapieoption für die Behandlung ihrer Erkrankung im vorliegenden Anwendungsgebiet bleibt Erdnussallergikern lediglich die strikte Vermeidung von Erdnuss im Alltag. Diese derzeit einzig mögliche Strategie erweist sich allerdings nicht als ausreichend. Eine Studie an Kindern mit Erdnussallergie in Deutschland zeigte, dass trotz einer strengen Erdnusskarenz immer noch schwere anaphylaktische Reaktionen unvorhersehbar auftreten (45). Bei Kindern, insbesondere über einem Alter von 4 Jahren, sind allergiebedingte Reaktionen typischerweise schwerer als bei erwachsenen Patienten mit einer Erdnussallergie (15). Auch sind Kinder und Jugendliche, die bereits in den Kindergarten oder zur Schule gehen, in ihrem Alltag einem höheren Risiko ausgesetzt, eine versehentliche Exposition mit Erdnuss zu haben und erleben daher häufiger eine allergische Reaktion (23), als dies bei Kleinkindern anzunehmen ist. Denn aufgrund der fortwährenden Aufsicht und Obhut der Eltern und/oder Betreuungspersonen ist eine versehentliche Exposition für diese Patienten weniger wahrscheinlich. Es ist davon auszugehen, dass der Alltag von Kleinkindern somit in einem kontrollierten Umfeld stattfindet, das im Gegensatz zu späteren Lebensabschnitten noch wenig Gelegenheit für eine versehentliche Exposition bietet und folglich die Frequenz allergischer Reaktionen im Kleinkindalter eher niedrig ist. Dies zeigte sich auch anhand von insgesamt 11 versehentlichen Erdnussexpositionen bei insgesamt 8 Patienten (5,5 %) im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON) (etwa 12 Monate) (19).

Mit zunehmender Desensibilisierung nimmt ein Patient eine versehentliche Exposition mit Erdnussallergenen möglicherweise nicht mehr als solche wahr, da er anstelle einer schwereren Reaktion, die ggf. eine Behandlung erfordern würde, keine oder nur schwache Symptome entwickeln kann. Eine Reduktion der Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnuss stellt für Betroffene zwar eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und damit einen prinzipiell direkten patientenrelevanten Nutzen dar. Jedoch kann die Inzidenz dieser Ereignisse im Kontext einer Studie ggf. nur in geringer Zahl erfasst werden, sodass sich methodisch kein Therapieeffekt ableiten lässt. Daraus ergibt sich ein Bedarf für ein kontrolliertes und standardisiertes Vorgehen bei der Erfassung eines Therapieerfolges, wie es der Provokationstest als „Goldstandard“ in der Bewertung von Nahrungsmittelallergien bietet (siehe Abschnitte „Desensibilisierung gegen Erdnuss“ und „Reduktion der Symptomschwere“) (54).

In den Beratungsgesprächen vom 20. Oktober 2016 (2016-B-119) und vom 27 Februar 2020 (2019-B-309) zu AR101 (Palforzia®) zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie wurden allergische Symptome im Zusammenhang mit Erdnuss als auslösendes Allergen vom G-BA bereits als patientenrelevant bestätigt (34).

Insgesamt handelt es sich daher bei der Inzidenz allergischer Reaktionen aus Sicht von Stallergenes um einen Endpunkt, der prinzipiell patientenrelevante Veränderungen erfassen kann, im Kontext einer Studie jedoch aufgrund geringer Inzidenz nur bedingt erfassbar ist.

Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks

Die Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks wurde in der Studie ARC005 (POSEIDON) unabhängig von dem Schweregrad und der Gabe der Studienmedikation erhoben. Während der DBPCFC wurde die Erfassung der Symptome wie für den Endpunkt „Desensibilisierung gegen Erdnuss“ durchgeführt. Des Weiteren wurden allergische Symptome während der gesamten Behandlungsphase von den Patienten in Tagebüchern dokumentiert. Bei jedem Besuch des Prüfzentrums (z.B. alle 2 Wochen während der Dosissteigerung zur Verabreichung der nächsthöheren Dosierung) wurden die Symptome vom Studienarzt erfasst. Darüber hinaus wurden die Patienten oder Eltern/Betreuer der Patienten 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 erfasst.

Die Erdnussexposition, insbesondere durch Ingestion oder mukosale Exposition, kann bei Erdnussallergikern zu anaphylaktischen Reaktionen verschiedener Schweregrade führen, bis hin zum anaphylaktischen Schock. Ein anaphylaktischer Schock ist durch eine Reihe von Anzeichen und Symptomen definiert, die allein oder in Kombination und meist innerhalb von Sekunden oder Minuten, gelegentlich bis zu einigen Stunden nach der Exposition gegenüber einem auslösenden Stoff auftreten (28). Eine anaphylaktische Reaktion kann mit lebensbedrohlichem Herz-Kreislauf-Versagen einhergehen. 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 (28, 67).

Aufgrund der potenziell schwerwiegenden Folgen eines anaphylaktischen Schocks ist der Endpunkt von direkter und hoher Relevanz für die Patienten. Dies wurde auch in dem Beratungsgespräch vom 20. Oktober 2016 (2016-B-119) von AR101 (Palforzia®) zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie vom G-BA bereits bestätigt (33).

Insgesamt handelt es sich daher bei der Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks aus Sicht der Stallergenes GmbH um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt.

Modulierung des Immunsystems

Die Modulierung des Immunsystems stellt einen Endpunkt zur Pharmakodynamik dar, der in Modul 2 anhand der Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration und Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration dargestellt wird.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Die Darstellung von unerwünschten Ereignissen ist Bestandteil aller Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V und wird daher gemäß Modulvorlage im Abschnitt der Sicherheitsendpunkte durchgeführt:

Die Sicherheit und Verträglichkeit von AR101 wurde in der Studie ARC005 (POSEIDON) anhand der Häufigkeit des Auftretens und des Schweregrads von unerwünschten Ereignissen (UE) beurteilt:

- UE (UE gesamt, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und UE, die zum Therapieabbruch führten);
- UE bzw. SUE nach Schweregrad;
- UE und nicht-schwere UE, analysiert nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥10 % der Patienten in mindestens einem Arm oder bei ≥10 Patienten insgesamt und bei ≥1 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)
- Schwere UE nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥5 % der Probanden in mindestens einem Arm auftraten oder bei ≥10 Probanden insgesamt und bei ≥1 % der Probanden in mindestens einem Arm auftraten)
- Auftreten von UE von besonderem Interesse, nach Schweregrad und SUE:
    - Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit bzw. Hypersensitivität)
    - Systemische allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion)
    - Gastrointestinale Symptome mit längerer Dosisunterbrechung (> 7 aufeinanderfolgende Tage) oder die zu einem vorzeitigen Therapieabbruchführten;
    - Exposition mit Nahrungsmittelallergenen
    - Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation
- UE ohne allergische Reaktion

Alle UE und SUE wurden in der Studie ARC005 (POSEIDON) gemäß MedDRA (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities) Terminologie Version 21.1 in Systemorganklasse (engl. System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Term (engl. Preferred Term, PT) klassifiziert. Für die Sicherheitsüberwachung der Studie wurde ein unabhängiger externer Ausschuss für Daten- und Sicherheitsüberwachung (DSMC, engl. Data and Safety Monitoring Committee) eingerichtet. Der Ausschuss trat in regelmäßigen Abständen zusammen, um die Sicherheitsdaten der Studie gemäß der DSMC-Charta zu überprüfen.

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und gemäß AM-NutzenV § 2 Satz 3 per se patientenrelevant, da ein unmittelbarer Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten besteht (41). Die Bedeutung der UE ist dabei in Abhängigkeit von ihrem Schweregrad, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome zu betrachten.

Die Darstellung von UE von besonderem Interesse ist Bestandteil aller Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V und wird daher gemäß Modulvorlage im Abschnitt der Sicherheitsendpunkte durchgeführt. Schwerwiegende UE und UE von besonderem Interesse für alle Prüfungsteilnehmer (d. h. für beide Behandlungsgruppen) mussten unverzüglich (nicht länger als 24 Stunden) nach Kenntnisnahme des Ereignisses durch die Studienbetreuer des Prüfzentrums gemeldet werden, unabhängig davon, wie der Prüfer den Zusammenhang des Ereignisses mit dem Prüfpräparat beurteilt. Allergische Reaktionen während der DBPCFC wurden nicht als mit der Studienmedikation zusammenhängend betrachtet oder als unerwünschte Ereignisse von Interesse gemeldet.

Die Behandlung mit AR101 verlief in der zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studie ARC005 (POSEIDON) nach einem standardisierten Dosierungsprotokoll. Dieses erlaubte, falls erforderlich, eine individuelle Anpassung der Dosierung aufgrund von UE 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.

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 UE, einzugehen, erlaubte das standardisierte Dosierungsprotokoll eine individuelle Anpassung der Dosierung, falls nach Ermessen des Arztes erforderlich. Dies geschah nach vordefinierten Richtlinien (39). Alle UE, 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.

Die Darstellung von unerwünschten Ereignissen ist Bestandteil aller Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V und wird daher gemäß Modulvorlage im Abschnitt der Sicherheitsendpunkte durchgeführt. 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 UE 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.

Insgesamt handelt es sich bei der Sicherheit von AR101 aus Sicht der Stallergenes GmbH um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt zur Erfassung der UE und SUE, UE von besonderem Interesse und UE, welche zu einer Unterbrechung der Studienbehandlung führten.

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.

[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.

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.

Nicht zutreffend.

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 Studie ARC005 (POSEIDON) erhaltenen Ergebnisse wurden die Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zur Wirksamkeit mit verschiedenen Imputationsmethoden analysiert. Dabei wurde insbesondere der primäre Endpunkt „Desensibilisierung gegen Erdnuss“ mit a priori geplanten Sensitivitätsanalysen auf Robustheit überprüft. Alle Sensitivitätsanalysen wurden anhand der Completer-Population durchgeführt. Diese umfasste alle Probanden der ITT-Population, welche die Behandlung abgeschlossen und eine auswertbare Exit-DBPCFC hatten (Abschluss mindestens des Tages mit dem zu testenden Nahrungsmittel; Probanden, die die Studie abschlossen, mussten beide Tage der Exit-DBPCFC absolvieren).

Die Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts für die nordamerikanische Region und Europa analysierten die Auswirkungen der fehlenden Daten auf die Robustheit der Ergebnisse unter Verwendung eines Worst-Case-Ansatzes zur Imputation. Eine weitere Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt, um die Auswirkungen von Einschränkungen aufgrund der COVID-19-Pandemie zu untersuchen. Da die Gesamtdauer der Studie und die Dauer der Studienbehandlung für einzelne Probanden verlängert wurden (Dosissteigerungs- und Erhaltungsphase), um den Probanden zu ermöglichen, die Studienbehandlung abzuschließen, beinhaltete diese Sensitivitätsanalyse:

- Eine Analyse, die nur Probanden einschloss, die die Studienbehandlung bis zu 64 Wochen erhalten hatten (maximal zulässige Dauer von bis zu 40 Wochen der Dosissteigerung und 24 Wochen Erhaltungsbehandlung gemäß dem Protokoll vor Ausbruch der Pandemie),

- Und eine Analyse, die Probanden ausschloss, deren Erhaltungsphase mehr als 24 Wochen betrug (maximal zulässige Dauer der Erhaltungsphase vor Beendigung der DBPCFC gemäß dem Protokoll vor Ausbruch der Pandemie.

Alle Sensitivitätsanalysen stimmten mit den allgemeinen Ergebnissen der ITT-Population überein.

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 4.3.1.3.7).

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.

Die a priori geplante Subgruppenanalyse der Studie ARC005 (POSEIDON) waren die Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts „Desensibilisierung gegen Erdnuss“ für das Merkmal geographische Region „Nordamerika und Europa“ (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4). Für weitere im Dossier dargestellten Endpunkte wurden die Subgruppenanalysen post-hoc zusätzlich nach dem Merkmal Geschlecht durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.7). Im vorliegenden Dossier werden nur solche Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktionsterm von $p < 0,05$ dargestellt und diskutiert. Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen unabhängig vom jeweiligen Interaktionsterm ist in Anhang 4-G zu finden. Für das Merkmal Alter wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da eine kurze Alterspanne wie die von 1 bis einschließlich 3 Jahren nicht weiter sinnvoll unterteilt werden kann. Insbesondere kann bei Kleinkindern mit Erdnussallergie keine klare Einteilung der Krankheitsschwere vorgenommen werden, daher wurde auf eine Subgruppenanalyse nach diesem Merkmal verzichtet.

Hinsichtlich Krankheitsschwere und -Stadium liegt in der Versorgungsrealität keine klare definierte Unterteilung vor, anhand der Subgruppen gebildet und analysiert werden könnten. In Modul 4 für das Anwendungsgebiet mit Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren wurden neben Geschlecht, Alter und Region noch das Vorhandensein von Asthma und eine Nachbeobachtung in der offenen Extensionsphase (ARC004) zur Bildung von Subgruppen herangezogen (23). Eine Nachbeobachtung lässt keine Aussage über Krankheitsschwere oder -Stadium zu. Asthma gibt als Komorbidität per se keine Auskunft über die Schwere einer Erdnussallergie. Auch sind Kleinkinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren von Asthma weniger häufig betroffen (8,2 %) als Kinder ab einem Alter von 4 Jahren (52,8 %) (19, 68). Dies wird in den Baseline-Charakteristika der Studienpopulation der ARC005 (POSEIDON) deutlich, da der Anteil an Patienten mit Asthma zu Studienbeginn nicht für die Bildung von für entsprechende Analysen ausreichend großen Subgruppen wäre: 10 Probanden im AR101-Arm und 4 Patienten im Placebo-Arm (19). Für die Endpunkte „Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC“, „Inzidenz allergischer Reaktionen nach Exposition mit Erdnussallergenen“ und „Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks“ wurden post-hoc keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Auf statistische Interaktionstests wurde hier aufgrund der geringen Anzahl an Patienten und der damit verbundenen limitierten Aussagekraft von Interaktionstests verzichtet. Da es keine medizinische Rationale für ein erhöhtes Risko für das Auftreten von schweren UE bei Patienten im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren gibt, wurde außerdem für den Sicherheitsendpunkt „Schwere UE nach SOC und PT“ auf eine Analyse der Patienten verzichtet.

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 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

[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.
[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.

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.*
- *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.*

Nicht zutreffend.

[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.

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 4-6: 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**
ARC005 (POSEIDON) [a]	ja	nein	abgeschlossen	12 Monate	AR101 Placebo
a: Die klinische Entwicklung von AR101 (Palforzia®) erfolgt durch den damaligen Zulassungsinhaber Aimmune Therapeutics Ireland Limited, welcher auch Sponsor der ARC005 war. Das Produkt AR101 wurde am 1. September 2023 von dem pharmazeutischen Unternehmer Stallergenes gekauft. Stallergenes in Frankreich ist seit dem 6. September 2024 die Inhaberin der Zulassung und verantwortlich für das Inverkehrbringen von AR101 (27). Die Stallergenes GmbH vertritt Stallergenes in Deutschland. Daher wird die entsprechende Zulassungsstudie für das hier vorliegende Anwendungsgebiet gelistet.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 4-6 entsprechen dem Stand vom 18.12.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend	

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.

Die bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 09.12.2024 durchgeführt. Mit den im Anhang 4-A dargestellten Suchprofilen wurden insgesamt 278 Suchtreffer in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank erzielt. Bei 102 Treffern handelte es sich um Duplikate. Im Title-/Abstractscreening wurden die verbliebenden 176 Treffer überprüft. Davon wurden 148 Treffer als nicht relevant eingeschätzt, sodass insgesamt 28 Treffer im Volltextscreening gesichtet wurden. Insgesamt 6 Treffer konnten ausgeschlossen werden, weil eine abweichende Patientenpopulation untersucht wurde (Ausschlussgrund A1) und in weiteren 12 Treffern wurde eine abweichende Studienmedikation untersucht (Ausschlussgrund A2). Bei 1 Treffer war die Vergleichstherapie abweichend und bei 4 Treffern handelte es sich um abweichende Publikationstypen (Ausschlussgrund A7). Somit konnten insgesamt 23 Treffer im Volltextscreening ausgeschlossen werden. Bei den 5 eingeschlossenen Suchtreffern handelt es sich um 3 Publikationen und 2 Studienregistereinträge zur pivotalen Studie ARC005 (POSEIDON), die als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung eingestuft wurde (7-11).

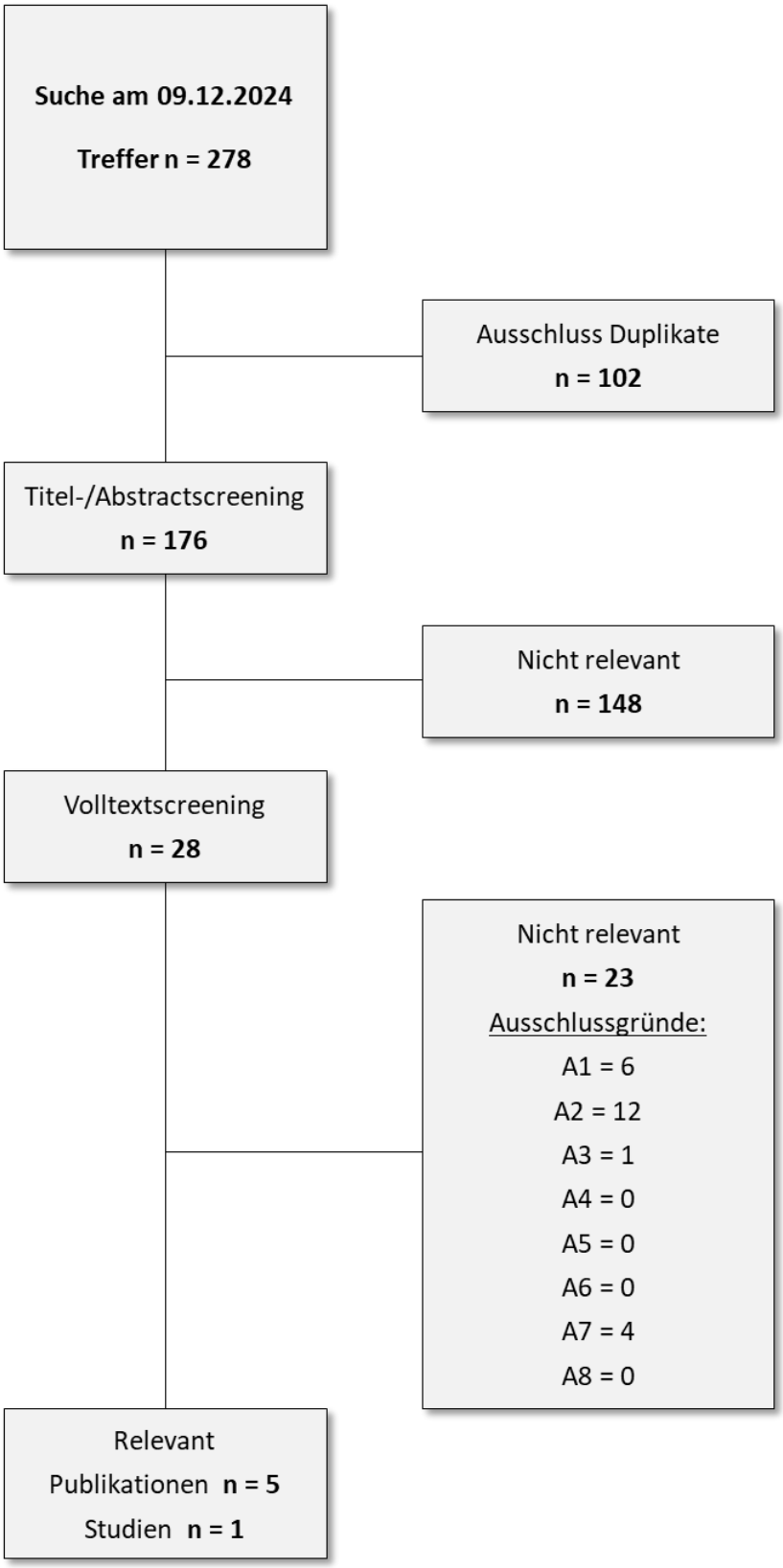

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-6) 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 4-8: 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)
ARC005 (POSEIDON)	**ClinicalTrials.gov:** NCT03736447 (2) **EU-CTR:** 2018-001749-15 (3) **ICTRP:** NCT03736447 (4) EUCTR2018-001749-15-FR (5) EUCTR2018-001749-15-IE (6)	nein	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. EU-CTR: engl. EU Clinical Trials Register; ICTRP: engl. International Clinical Trials Registry Platform; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 4-8 entsprechen dem Stand vom 18.12.2024. Im Anhang 4-B sind die für die Registersuche verwendeten Suchstrategien abgebildet. Die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ergab in den

Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) insgesamt 5 relevante Suchtreffer. Bei allen 5 eingeschlossenen Suchtreffern handelt es sich um die zulassungsrelevante Studie ARC005 (POSEIDON) (2-6). Eine vollständige Liste aller bei der Registersuche ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang 4-D.

Zusätzlich wurde das Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency nach relevanten Studien durchsucht. Sowohl die Suche nach dem Handelsnamen (Palforzia®), als auch die Suche nach dem Wirkstoffnamen (AR101) des zu bewertenden Arzneimittels führte zu keinem Suchtreffer.

Das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) lieferte bei der Suche nach Handels- und Wirkstoffnamen des zu bewertenden Arzneimittels insgesamt 13 Treffer. Für keinen der 13 Treffer war unter der Funktion „Zusatzdokumente“ ein Ergebnisbericht vorhanden, sodass keine relevante Studie im AMIS identifiziert werden konnte.

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 4-6) 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 4-9: 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: 18.12.2024				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 4-8 entsprechen dem Stand vom 18.12.2024.

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 Zwischenzeilenüberschriften 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 4-10: 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)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
ARC005 (POSEIDON)	Ja	nein	ja	ja (19, 39)	ja (2-6, 9, 10)	ja (7, 8, 11)

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.

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
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 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
POSEIDON (ARC005)	RCT, doppelblind, multizentrisch, parallel, Phase 3; Zuteilungs-verhältnis 2:1	Kinder im Alter von 1 bis 3 Jahren mit Erdnussallergie	**Arm A** (AR101, n = 98) **Arm B** (Placebo, n = 48)	**Screening-DBPCFC** (2 Tage); **36-64 Wochen Behandlungsphase** (2 Tage initiale Aufdosierung, 24 - 40 Wochen Dosissteigerung, 12 - 24 Wochen Erhaltung) **Exit-DBPCFC** (2 Tage) Weiterführende Behandlung in der Open-Label Follow-up Studie ARC008 möglich Finaler Datenschnitt: 22.07.2022	14 Zentren in Nordamerika (Vereinigte Staaten von Amerika) 9 Zentren in Europa (Frankreich, Deutschland, Großbritannien) 12/2018 – 07/2022	Primär (Nordamerika): Tolerieren einer Einzeldosis von 600 mg Erdnussprotein mit keinen oder leichten Symptomen bei der Exit-DBPCFC (sekundär für Europa) Primär (Europa): Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein mit keinen oder leichten Symptomen bei der Exit-DBPCFC (sekundär für Nordamerika) Sekundär (Nordamerika): **Wirksamkeit**: Tolerieren von 300 mg (kumulativ 443 mg) Erdnussprotein mit keinen oder leichten allergischen Symptomen bei der Exit-DBPCFC; Tolerieren von 1000 mg (kumulativ 2043 mg) Erdnussprotein mit keinen oder milden allergischen

	Symptomen bei der Exit-DBPCFC; Maximale Symptomschwere während der Exit-DBPCFC. Sekundär (Europa): **Wirksamkeit**: Tolerieren von 600 mg (kumulativ 1043 mg) Erdnussprotein mit keinen oder leichten allergischen Symptomen bei der Exit-DBPCFC; Tolerieren von 300 mg (kumulativ 443 mg) Erdnussprotein mit keinen oder leichten allergischen Symptomen bei der Exit-DBPCFC; Maximale Symptomschwere während der Exit-DBPCFC. **Sicherheit:** Unerwünschte Ereignisse, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE die zu einer Abweichung der Dosierung führen, UE von besonderem Interesse (AESI): Überempfindlichkeit, systemische allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen),

	gastrointestinale Symptome, Versehentliche und nicht-versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation. **Explorativ**: Tolerieren von 2000 mg (kumulativ 4043 mg) Erdnussprotein mit keinen oder leichten allergischen Symptomen bei der Exit-DBPCFC; Veränderung der maximal tolerierten Dosis; Veränderung der Konzentration Erdnuss-spezifischen IgE- & IgG4-Antikörpern; Veränderung des Quaddeldurchmessers beim Hautpricktest; Veränderung TRACK und EASI; Veränderung der Schmackhaftigkeit der Studienbehandlung.

AESI: engl. Adverse Events of Special Interest; DBPCFC: engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; EASI: engl. Eczema Area and Severity Index; IgE: Immunglobulin E; IgG4: Immunglobulin G4; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SOC: engl. System Organ Class; SUE: schwerwiegendes UE; TRACK: engl. Test for Respiratory and Asthma Control in Kids; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**AR101**	**AR101-Placebo**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
POSEIDON ARC005	**1. Initiale Aufdosierung** (2 Tage): Dosierung von 0,5/1/1,5/3 mg an Tag 1 in Abständen von 20 bis 30 Minuten, 1 mg AR101-Dosis an Tag 2 **2. Dosissteigerungsphase** (24 - 40 Wochen) Tägliche Dosierung mit zweiwöchigen Dosiserhöhungen 1/3/6/12/20/40/80/120/160/200/240/300 mg AR101 **3. Erhaltungsphase** (12 - 24 Wochen): 300 mg AR101 täglich	Gleiche Verabreichung wie im AR101-Arm mit Placebo anstelle von AR101.	Die Probanden begannen am Tag 1 unter ärztlicher Aufsicht im Studienzentrum mit einer schrittweisen Aufdosierung des Studienpräparats (bis zu 4 Einzeldosen von 0,5, 1, 1,5 und 3 mg), die je nach Verträglichkeit in Abständen von 20 bis 30 Minuten verabreicht wurden. Probanden, welche die 3 mg-Dosis an Tag 1 toleriert hatten, erhielten an Tag 2 erneut eine 1 mg-Dosis. Bei Probanden, welche die 1 mg-Dosis mit höchstens leichten, nicht dosislimitierenden Allergiesymptomen toleriert hatten, begann die Dosissteigerungsphase. Probanden, die keine Dosis an Tag 1 oder Tag 2 toleriert hatten, brachen die Studie vorzeitig ab. Im Zeitraum der Dosissteigerung (maximal 40 Wochen) wurde die Dosis von AR101 etwa alle 2 Wochen erhöht. Die täglichen Dosen des Studienpräparats während der Dosissteigerung betrugen 1, 3, 6, 12, 20, 40, 80, 120, 160, 200, 240 und 300 mg pro Tag. Die erste Dosis des Studienpräparats in jeder neuen Dosisstufe wurde unter ärztlicher Aufsicht im Studienzentrum verabreicht; die verbleibenden Dosen in jeder Dosisstufe wurden je nach Verträglichkeit täglich zu Hause verabreicht. Dosisanpassungen konnten zugelassen werden. Für Probanden, welche die Dosis von 300 mg pro Tag 2 Wochen lang innerhalb von 40 Wochen toleriert hatten, begann die Erhaltungsphase. Probanden, die die Dosis von 300 mg pro Tag nicht über 2 Wochen innerhalb von 40 Wochen während der Dosissteigerung tolerieren konnten, brachen die Studie vorzeitig ab. Die Probanden, die mit der Erhaltungstherapie begannen, setzten die tägliche Einnahme des Studienpräparats in einer Dosierung von 300 mg pro Tag über eine Behandlungsdauer von insgesamt etwa 12 Monaten fort (Dosissteigerungs- und Erhaltungsphase), wobei sie alle 4 Wochen das Studienzentrum besuchten. Die Dauer der Erhaltungstherapie konnte je nach Dauer der Dosissteigerungsphase (24 -40 Wochen) zwischen mindestens 12 und maximal 24 Wochen variieren. Eine Dosisanpassung war möglich. Nach dem Ende der Erhaltungsphase wurde für die Probanden eine Exit-

	DBPCFC bis zu einer einzelnen höchsten Dosis von 2000 mg Erdnussprotein (4043 mg kumulativ) durchgeführt. Die tägliche Dosis von 300 mg AR101 musste mindestens zwei aufeinander folgende Wochen lang toleriert werden, bevor die Exit-DBPCFC durchgeführt werden konnte. Probanden, die beide Tage der Exit-DBPCFC absolvierten, schlossen die Studie ab. **Zulässige Begleitmedikation:** Die laufende Medikamenteneinnahme, einschließlich derer für Asthma, allergische Rhinitis und atopische Dermatitis, mit Ausnahme unzulässiger Medikation (siehe unten „unzulässige Begleitmedikation“), konnte während der Studie fortgesetzt werden und musste im Case Report dokumentiert werden. Von der Einnahme von Medikamenten mit bekanntem oder hohem Potenzial für kardiovaskuläre Nebenwirkungen wurde abgeraten (z. B. Antipsychotika, Antiarrhythmika, Antihypertensiva, Antineoplastika, Cyclooxygenase-2-Hemmer [bei chronischer Einnahme], nichtsteroidale Entzündungshemmer [bei chronischer Einnahme]), da bei den Probanden ein erhöhtes Risiko für Anaphylaxie besteht, die bei schwerem Verlauf zu einem Blutdruckabfall führen kann. Außerdem kann Epinephrin, das zur Behandlung von Anaphylaxie eingesetzt wird, zu einem plötzlichen Anstieg des Blutdrucks führen. Eine Abwägung des Nutzens und der Risiken der gleichzeitigen Anwendung eines Medikaments mit bekannten kardiovaskulären Nebenwirkungen und der Studienmedikation sollte vor der Anwendung mit einem Arzt besprochen werden. Antihistaminika und andere Medikation, die die Beurteilung einer allergischen Reaktion beeinträchtigen könnten, mussten vor dem SPT, der ersten Dosis der Studienmedikation und der DBPCFC für 5 Halbwertszeiten abgesetzt werden. Die Beipackzettel mussten überprüft werden, um die Halbwertszeit jedes Medikaments für die jeweilige Altersgruppe des Probanden zu bestimmen. Die symptomatische Behandlung sollte eine Dosisreduktion ergänzen und nicht ersetzen. Medikamente zur Prophylaxe von Symptomen chronischer oder wiederkehrender unerwünschter Ereignisse (z. B. H1- oder H2-Histaminblocker, Protonenpumpeninhibitoren, inhalative beta-adrenerge Agonisten) sollten nicht vor dem Auftreten von Symptomen

	eingenommen werden; Ausnahmen konnten im Einzelfall nach Ermessen des Prüfarztes gestattet werden. Die Einnahme solcher Medikamente sollte auf ein Minimum reduziert und dann bei nächster Gelegenheit abgesetzt werden, wenn dies medizinisch sinnvoll war. Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden war auf ≤ 3 Wochen begrenzt. Die topische Anwendung von Steroiden war nach einem SPT und während der Studie erlaubt. **Notfallmedikation:** Alle Medikamente, die zur Behandlung der Symptome einer akuten allergischen Reaktion eingesetzt wurden, mussten im Case Report dokumentiert werden. Medikamente zur Behandlung einzelner akuter allergischer Reaktionen (z. B. Antihistaminika, Epinephrin, intravenöse Flüssigkeiten, beta-adrenerge Agonisten [z. B. Albuterol per Inhalator oder Zerstäuber], Sauerstoff, Glukokortikosteroide) waren je nach Indikation zu verwenden. Eltern und Betreuungspersonen wurde ein Epinephrin-Autoinjektor zur Verfügung gestellt oder verschrieben, sofern keiner vorhanden war. Das Verfallsdatum und die Aufzeichnung der Schulung für den Epinephrin-Autoinjektor mussten in den Originaldokumenten des Probanden dokumentiert werden. **Unzulässige Begleitmedikation:** Jede Verwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern, Angiotensin-konvertierende Enzym-Hemmern, (oralen) Beta-Blockern und Kalziumkanalblockern sowie von trizyklischen Antidepressiva war während der Studie verboten. Vor der Verabreichung eines potenziell immunmodulatorischen Arzneimittels wie Cyclosporin, Tacrolimus, Antitumor-Nekrose-Alpha-Medikamente, Anti-IgE-Medikamente, Anti-IL-5- oder IL-5-Rezeptor-gerichtete Medikamente, Antizytokin-Medikamente (z. B. Dupilumab) während der Studie musste die Verwendung mit einem medizinischen Betreuer besprochen werden. Die chronische Einnahme (> 3 aufeinanderfolgende Wochen während der Studie) von systemischen Kortikosteroiden war unzulässig. Therapeutische immunmodulatorische Antikörper (experimentell oder im Handel erhältlich) durften nicht innerhalb von 6 Monaten vor dem

Screening verwendet oder während der Studie begonnen werden.
DBPCFC: engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; Ig: Immunglobulin; IL: Interleukin; RCT: engl. randomized controlled trial; SPT: engl. Skin Prick Test.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische Charakteristika, ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eigenschaft	AR101 (N = 98)	Placebo (N = 48)	Gesamtpopulation (N = 146)
Alter (Jahre) [a]			
n	98	48	146
Median	2,0	2,0	2,0
Min; Max	1; 3	1; 3	1; 3
Altersgruppe (Jahre), n (%)			
1 bis < 2	33 (33,7 %)	16 (33,3 %)	49 (33,6 %)
2 bis < 3	35 (35,7 %)	15 (31,3 %)	50 (34,2 %)
3 bis < 4	30 (30,6 %)	17 (35,4 %)	47 (32,2 %)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	57 (58,2 %)	28 (58,3 %)	85 (58,2 %)
Weiblich	41 (41,8 %)	20 (41,7 %)	61 (41,8 %)
Ethnizität, n (%)			
Hispanisch oder Latino	5 (5,1 %)	3 (6,3 %)	8 (5,5 %)
Nicht hispanisch oder Latino	75 (76,5 %)	31 (64,6 %)	106 (72,6 %)
Nicht erhoben	18 (18,4 %)	14 (29,2 %)	32 (21,9 %)
Ethnischer Hintergrund, n (%) [b]			
Amerikanisch-indianisch oder alaskischer Ureinwohner	0	0	0
Asiatisch	18 (18,4 %)	11 (22,9 %)	29 (19,9 %)
Schwarz oder afroamerikanisch	4 (4,1 %)	2 (4,2 %)	6 (4,1 %)
Hawaiianer oder sonstige pazifische Insulaner	0	1 (2,1 %)	1 (0,7 %)
Weiß	66 (67,3 %)	32 (66,7 %)	98 (67,1 %)
Andere	8 (8,2 %)	2 (4,2 %)	10 (6,8 %)
Nicht erhoben	4 (4,1 %)	4 (8,3 %)	8 (5,5 %)
Größe (cm)			
n	95	48	143
Median	92,00	92,15	92,00
Min; Max	71,9; 114,5	75,3; 108,3	71,9; 114,5
Gewicht (kg)			
n	98	48	146

Eigenschaft	AR101 (N = 98)	Placebo (N = 48)	Gesamtpopulation (N = 146)
Median	13,35	13,20	13,20
Min; Max	7,7; 19,1	9,5; 22,5	7,7; 22,5
BMI (kg/m²)			
n	95	48	143
Median	16,18	16,06	16,13
Min; Max	12,9; 24,1	13,6; 21,8	12,9; 24,1
Land			
Vereinigte Staaten von Amerika	56 (57,1 %)	28 (58,3 %)	84 (57,5 %)
Großbritannien	29 (29,6 %)	12 (25,0 %)	41 (28,1 %)
Deutschland	9 (9,2 %)	5 (10,4 %)	14 (9,6 %)
Frankreich	4 (4,1 %)	3 (6,3 %)	7 (4,8 %)

a: Berechnet in Bezug auf das Datum der Einwilligungserklärung.
b: Probanden konnten mehr als einer Kategorie zugeteilt werden.
BMI: engl. Body-Mass-Index; ITT: Intention-to Treat; Min: Minimum; Max: Maximum; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; RCT: engl. Randomized Controlled Trial.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsbezogene Charakteristika, ITT-Population, Safety-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eigenschaft	AR101 (N = 98)	Placebo (N = 48)	Gesamtpopulation (N = 146)
Gesamt-IgE (IU/ml) [a]			
n	86	45	131
Median	162,5	175,0	164,0
Min; Max	5; 3324	9; 5508	5; 5508
Erdnuss-spezifisches IgE (kUA/l) [a,b]			
n	87	45	132
Median	6,800	30,000	10,080
Min; Max	0,01; 100,00	0,06; 100,00	0,01; 100,00
Erdnuss-spezifisches IgG4 (mgA/l) [a]			
n	85	45	130
Median	370,0	360,0	360,0
Min; Max	70; 16900	70; 8880	70; 16900
Erdnuss-spezifisches IgE/IgG4-Verhältnis [a]			
n	85	45	130
Median	0,019	0,040	0,024

Eigenschaft	AR101 (N = 98)	Placebo (N = 48)	Gesamtpopulation (N = 146)
Min; Max	0,00; 0,32	0,00; 1,43	0,00; 1,43
Mittlerer Quaddeldurchmesser im Hautpricktest (mm) [a,c]			
n	95	48	143
Median	9,00	9,75	9,50
Min; Max	4,0; 36,0	2,0; 26,5	2,0; 36,0
Ara h 2 IgE (kUA/l) [a]			
n	86	45	131
Median	5,190	14,200	6,270
Min; Max	0,01; 100,00	0,05; 100,00	0,01; 100,00
Ara h 2 IgG4 (mgA/l) [a]			
n	85	45	130
Median	0,070	0,060	0,065
Min; Max	0,01; 1,71	0,01; 2,44	0,01; 2,44
Ara h 2 IgE/IgG4-Verhältnis [a]			
n	85	45	130
Median	77,519	142,857	105,440
Min; Max	0,56; 2000,00	4,33; 10000,00	0,56; 10000,00
Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein bei der Screening-DBPCFC [a]			
0,3 mg	0	0	0
1 mg	1 (1,0 %)	1 (2,1 %)	2 (1,4 %)
3 mg	13 (13,3 %)	8 (16,7 %)	21 (14,4 %)
10 mg	17 (17,3 %)	10 (20,8 %)	27 (18,5 %)
30 mg	32 (32,7 %)	17 (35,4 %)	49 (33,6 %)
100 mg	35 (35,7 %)	12 (25,0 %)	47 (32,2 %)
300 mg	0	0	0
Monate seit der Diagnose einer Erdnussallergie [d]			
n	98	48	146
Median	14,55	13,14	14,17
Min; Max	0,6; 39,9	0,1; 36,5	0,1; 39,9
Anzahl der systemischen allergischen Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen) auf Erdnüsse im Leben, n (%) [d, e]			
0	62 (63,3 %)	31 (64,6 %)	93 (63,7 %)
1	34 (34,7 %)	15 (31,3 %)	49 (33,6 %)
2	2 (2,0 %)	1 (2,1 %)	3 (2,1 %)
3	0	1 (2,1 %)	1 (0,7 %)
> 3	0	0	0

Eigenschaft	AR101 (N = 98)	Placebo (N = 48)	Gesamtpopulation (N = 146)
Monate seit der letzten allergischen Reaktion auf Erdnüsse [d]			
n	49	21	70
Median	8,96	10,58	9,47
Min; Max	0,5; 33,4	0,7; 31,5	0,5; 33,4
Symptome während der letzten Erdnussexposition (≥ 5% aller Probanden) [d, f]			
Nesselsucht	57 (58,2 %)	26 (54,2 %)	83 (56,8 %)
Erbrechen	21 (21,4 %)	13 (27,1 %)	34 (23,3 %)
Ausschlag (unspezifisch)	15 (15,3 %)	10 (20,8 %)	25 (17,1 %)
Gesichtsschwellungen	14 (14,3 %)	6 (12,5 %)	20 (13,7 %)
Husten	11 (11,2 %)	5 (10,4 %)	16 (11,0 %)
Juckreiz	9 (9,2 %)	6 (12,5 %)	15 (10,3 %)
Keuchen	7 (7,1 %)	6 (12,5 %)	13 (8,9 %)
Angioödem	10 (10,2 %)	2 (4,2 %)	12 (8,2 %)
Hautrötung	6 (6,1 %)	5 (10,4 %)	11 (7,5 %)
Derzeitige oder frühere Allergien (exkl. Erdnuss) in der Vorgeschichte [d]			
Ja	90 (91,8 %)	41 (85,4 %)	131 (89,7 %)
Nein	8 (8,2 %)	7 (14,6 %)	15 (10,3 %)
Ausprägung der Allergie [d,f]			
Allergischer Schnupfen	13 (13,3 %)	10 (20,8 %)	23 (15,8 %)
Asthma	8 (8,2 %)	4 (8,3 %)	12 (8,2 %)
Atopische Dermatitis	62 (63,3 %)	29 (60,4 %)	91 (62,3 %)
Diät/Nahrungsmittelallergien (außer Erdnuss)	71 (72,4 %)	33 (68,8 %)	104 (71,2 %)
Andere	18 (18,4 %)	6 (12,5 %)	24 (16,4 %)
Art der verursachenden Allergie [d,f]			
Nahrungsmittelallergie [g]	71 (72,4 %)	33 (68,8 %)	104 (71,2 %)
Medikation	1 (1,0 %)	0	1 (0,7 %)
Insektenstich	0	0	0
Umweltallergene	19 (19,4 %)	10 (20,8 %)	29 (19,9 %)
Andere	62 (63,3 %)	27 (56,3 %)	89 (61,0 %)

a: ITT-Population

b: Die Werte für Erdnuss-spezifisches IgE wurden aufgrund von Laboranalyseverfahren auf 100 kUA/l begrenzt.

c: Berechnet als Durchschnitt der langen (Quaddel) und kurzen (Erythem) Achse der Quaddel unter Erdnussprovokation abzüglich des Durchschnitts der langen und kurzen Achse der Quaddel unter Placeboprovokation (mittels Kochsalz).

d: Safety-Population

Eigenschaft	AR101 (N = 98)	Placebo (N = 48)	Gesamtpopulation (N = 146)

e: Anaphylaktische Reaktionen wurden anhand der Anamnese des Elternteils erfasst.

f: Probanden konnten mehr als einer Kategorie zugeteilt werden.

g: Zu den Nahrungsmittelallergien (außer Erdnuss) gehörten Ei (ungebackenes Ei, Eiweiß, rohes Ei oder Hühnerei), Sonnenblumenkerne, Kichererbsen, Sesam, Cashew, Macadamia, Pistazie, Mandel, Walnuss, Paranuss, Milch, Soja, Weizen, Linsen, Milchprodukte, Pinienkerne, Knoblauch, Baumnüsse, Haselnuss, Macadamianuss, Schweinefleisch, Lachs, Kabeljau, Tilapia, Fisch, Garnelen, Hülsenfrüchte, Erbsen, Erdbeeren, Kiwi und Pekannuss. Eine Allergie gegen Baumnüsse wurde bei 19/146 Probanden festgestellt (12/98 Probanden in der AR101- und 9/48 Probanden in der Placebogruppe). Eine Sesamallergie wurde bei 18/146 Probanden festgestellt (14/98 Probanden in der AR101-Gruppe und 4/48 Probanden in der Placebogruppe).

DBPCFC: engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; IgE: Immunglobulin E; IgG4: Immunglobulin G4; ITT: Intention-to Treat; kUA/l: Kilo-Units allergenspezifisches IgE pro Liter; IU/ml: engl. International Unit pro ml; Max: Maximum; Min: Minimum; ml: Milliliter; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis; N: Anzahl der Probanden im Analyseset.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Behandlungscharakteristika - vorherige Medikation, Safety-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATC-Klasse / Generischer Name des Medikaments	**AR101 (N = 98)**	**Placebo (N = 48)**	**Gesamtpopulation (N = 146)**
Probanden, die zuvor Medikamente eingenommen haben	39 (39,8 %)	14 (29,2 %)	53 (36,3 %)
Anilide	8 (8,2 %)	7 (14,6 %)	15 (10,3 %)
Paracetamol	8 (8,2 %)	7 (14,6 %)	15 (10,3 %)
Piperazin-Derivate	6 (6,1 %)	4 (8,3 %)	10 (6,8 %)
Cetirizin	5 (5,1 %)	4 (8,3 %)	9 (6,2 %9
Glucocorticoide	5 (5,1 %)	3 (6,3 %)	8 (5,5 %)
Beclometason	2 (2,0 %)	0	2 (1,4 %)
Fluticason	2 (2,0 %)	0	2 (1,4 %)
Prednisolon	1 (1,0 %)	1 (2,1 %)	2 (1,4 %)
Propionsäure-Derivate	6 (6,1 %)	2 (4,2 %)	8 (5,5 %)
Ibuprofen	6 (6,1 %)	2 (4,2 %)	8 (5,5 %)
Aminoalkylether	5 (5,1 %)	2 (4,2 %)	7 (4,8 %)
Diphenhydramin	5 (5,1 %)	2 (4,2 %)	7 (4,8 %)
Corticosteroide, schwach (Gruppe I)	5 (5,1 %)	1 (2,1 %)	6 (4,1 %)
Hydrocortison	5 (5,1 %)	1 (2,1 %)	6 (4,1 %)
Selektive Beta$_2$-Adrenozeptoragonisten	4 (4,1 %)	2 (4,2 %)	6 (4,1 %)
Salbutamol	4 (4,1 %)	1 (2,1 %)	5 (3,4 %)
Influenza-Impfstoffe	3 (3,1 %)	2 (4,2 %)	5 (3,4 %)
Influenza-Impfstoff	3 (3,1 %)	2 (4,2 %)	5 (3,4 %)

ATC-Klasse / Generischer Name des Medikaments	**AR101 (N = 98)**	**Placebo (N = 48)**	**Gesamtpopulation (N = 146)**
Lokalanästhetika	3 (3,1 %)	0	3 (2,1 %)
Lidocain; Prilocain	2 (2,0 %)	0	2 (1,4 %)
Hepatitis-Impfstoffe	3 (3,1 %)	0	3 (2,1 %)
Impfstoff gegen Hepatitis B	2 (2,0 %)	0	2 (1,4 %)
Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung	2 (2,0 %)	1 (2,1 %)	3 (2,1 %)
Loratadin	2 (2,0 %)	0	2 (1,4 %)
Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum	3 (3,1 %)	0	3 (2,1 %)
Amoxicillin	3 (3,1 %)	0	3 (2,1 %)
Elektrolytlösung	1 (1,0 %)	1 (2,1 %)	2 (1,4 %)
Natriumchlorid	1 (1,0 %)	1 (2,1 %)	2 (1,4 %)
Sympathomimetika, rein	2 (2,0 %)	0	2 (1,4 %)
Xylometazolin	2 (2,0 %)	0	2 (1,4 %)

Es wird die vorherige Medikation dargestellt, die von ≥ 1,0% aller Probanden (oder mindestens 2 Probanden) eingenommen wurden.

Als vorherige Medikation wurden nur solche definiert, die vor dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation an Tag 1 eingenommen wurden. Die Medikamente wurden nach ATC-Arzneimittelklasse (Stufe 4) und generischen Arzneimittelbezeichnungen unter Verwendung des WHO-DDE, März 2019, kodiert. Es wurde die höchste in den Daten verfügbare ATC-Arzneimittelklasse angegeben, beginnend mit der ATC-Arzneimittelklasse der Stufe 4. Stufe 3 wurde dargestellt, wenn Stufe 4 fehlte, und Stufe 2 wurde dargestellt, wenn sowohl Stufe 3 als auch Stufe 4 fehlten.

Auf jeder Ebene der Zusammenfassung (beliebiges Medikament, ATC-Klasse, generischer Medikamentenname) wurden Personen, die die Verwendung von mehr als einem Medikament angaben, nur einmal gezählt.

ATC: engl. Anatomical Therapeutic Chemical; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; WHO-DDE: engl. World Health Organization Drug Dictionary Enhanced.

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.

Studiendesign und Studiendurchführung der Studie ARC005 (POSEIDON)

Studienphasen

Die pivotale Phase 3-Studie ARC005 (POSEIDON) war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von AR101 bei erdnussallergischen Kindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren.

Die Studie umfasste die folgenden Phasen (siehe Abbildung 4-2):

- **Screening-DBPCFC**: In Frage kommende Probanden, die nach dem Verzehr von Einzeldosen von > 3 mg bis ≤ 300 mg Erdnussprotein in einer Screening-DBPCFC altersadäquate dosislimitierende Allergiesymptome entwickelten, wurden im Verhältnis 2:1 zufällig einer verblindeten Behandlung mit AR101 oder Placebo zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region (Nordamerika, Europa).

- **Initiale Aufdosierungsphase (2 Tage)**: Die Probanden begannen am Tag 1 unter ärztlicher Aufsicht im Studienzentrum mit einer schrittweisen Aufdosierung des Studienpräparats (bis zu 4 Einzeldosen von 0,5, 1, 1,5 und 3 mg), die je nach Verträglichkeit in Abständen von 20 bis 30 Minuten verabreicht wurden. Probanden, welche die 3 mg-Dosis an Tag 1 toleriert hatten, erhielten an Tag 2 erneut eine einzelne 1 mg-Dosis. Bei Probanden, welche die 1 mg-Dosis mit höchstens leichten, nicht dosislimitierenden Allergiesymptomen toleriert hatten, begann die Dosissteigerungsphase. Probanden, die keine Dosis an Tag 1 oder Tag 2 toleriert hatten, brachen die Studie vorzeitig ab.

- **Dosissteigerungsphase (24 - 40 Wochen):** Im Zeitraum der Dosissteigerung (maximal 40 Wochen) wurde die Dosis von AR101 etwa alle 2 Wochen erhöht. Die täglichen Dosen des Studienpräparats betrugen während der Dosissteigerung 1, 3, 6, 12, 20, 40, 80, 120, 160, 200, 240 und 300 mg pro Tag. Die erste Dosis des Studienpräparats in jeder neuen Dosisstufe wurde unter ärztlicher Aufsicht im Studienzentrum verabreicht; die verbleibenden Dosen in jeder Dosisstufe wurden je nach Verträglichkeit täglich zu Hause verabreicht. Dosisanpassungen konnten zugelassen werden. Für Probanden, welche die Dosis von 300 mg pro Tag 2 Wochen lang innerhalb von 40 Wochen toleriert haben, begann die Erhaltungsphase. Probanden, die die Dosis von 300 mg pro Tag nicht über 2 Wochen innerhalb von 40 Wochen während der Dosissteigerung tolerieren konnten, brachen die Studie vorzeitig ab.

- **Erhaltungsphase (12 - 24 Wochen):** Die Probanden, die mit der Erhaltungstherapie begannen, setzten die tägliche Einnahme des Studienpräparats in einer Dosierung von 300 mg pro Tag über den Zeitraum der Behandlungsphase von insgesamt etwa 12 Monaten fort (Dosissteigerungs- und Erhaltungsphase), wobei sie alle 4 Wochen das Studienzentrum besuchten. Die Dauer der Erhaltungstherapie konnte je nach Dosissteigerungsintervall (24 - 40 Wochen) zwischen mindestens 12 und maximal 24 Wochen variieren. Eine Dosisanpassung war möglich.

- **Exit-DBPCFC**: Nach dem Ende der Erhaltungsphase wurde für die Probanden eine Exit-DBPCFC bis zu einer einzelnen höchsten Dosis von 2000 mg Erdnussprotein (4043 mg kumulativ) durchgeführt. Die tägliche Dosis von 300 mg AR101 musste mindestens zwei aufeinander folgende Wochen lang toleriert werden, bevor die Exit-DBPCFC durchgeführt werden konnte. Eine DBPCFC umfasste zwei Provokationen: an einem Tag wurde das zu testende Nahrungsmittel und an einem anderen Tag ein Placebo-Präparat verwendet. Probanden, die beide Tage der Exit-DBPCFC absolvierten, schlossen die Studie ab.

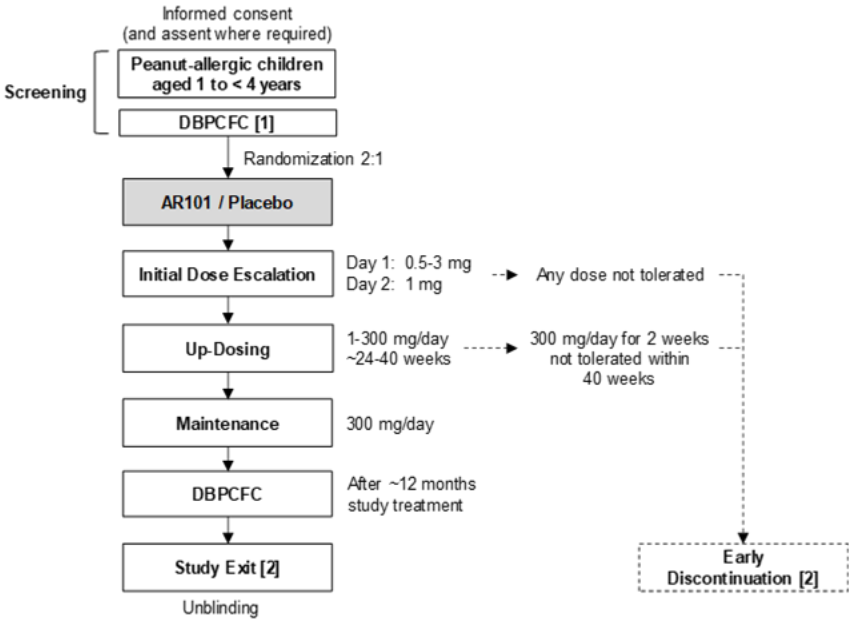

Abbildung 4-2: Design der Studie ARC005 (POSEIDON) (19)

Die Zuweisung zur Studienbehandlung wurde für die Probanden nicht verblindet, nachdem alle wichtigen Datenabfragen für den Probanden geklärt waren. Die teilnahmeberechtigten Probanden hatten die Möglichkeit, sich für die Open-Label Studie ARC008 anzumelden, um eine weiterführende Behandlung mit AR101 zu erhalten. Sofern die Folgestudie am jeweiligen Studienzentrum noch nicht verfügbar war, konnte die verblindete Studienbehandlung (alle 4 Wochen) so lange fortgesetzt werden, bis die Folgestudie verfügbar war.

Aufgrund der Covid-19-Pandemie und den damit verbundenen Einschränkungen und Herausforderungen (z.B. Schließung von Prüfzentren, Reisebeschränkungen, Quarantänen, pandemie- oder epidemiebedingte Erkrankungen von Probanden, Eltern, Betreuern oder Personal des Prüfzentrums) wurden in Übereinstimmung mit den behördlichen Anforderungen Änderungen an bestimmten Studienabläufen vorgenommen, um die Sicherheit der Probanden und die Fortsetzung der Behandlung und Betreuung sowie die Aufsicht des Sponsors zu gewährleisten. Zu diesem Zweck wurde eine zusätzliche Einwilligung eingeholt. Die Studienbesuche wurden für Probanden, Eltern und Betreuer, die aufgrund der Einschränkungen nicht an den geplanten Besuchen im Studienzentrum teilnehmen konnten, durch Telefon- oder

Videoanrufe ersetzt. Die Dauer der Dosissteigerungs- und Erhaltungstherapie für einzelne Probanden wurde verlängert, um etwaige Verzögerungen aufgrund der Einschränkungen auszugleichen. Die Dosis der Studienmedikation sollte basierend auf Erwägungen wie Allergiesymptomen, Aufflammen einer atopischen Erkrankung, die nicht mit der Studienmedikation zusammenhing, zwischenzeitlich auftretende Krankheiten, Behandlungsphase (Dosissteigerung vs. Erhaltung) und Zugang zu lokalen medizinischen Diensten fortgesetzt, reduziert oder nach Ermessen des Prüfarztes zurückgehalten werden. Die Dosisanpassungen während der pandemiebedingten Einschränkungen waren ähnlich wie Dosisanpassungen bei aufeinanderfolgenden ausgelassenen Dosen der Studienmedikation.

Screening und Studieneinschluss

Einschlusskriterien

Die Probanden mussten alle nachfolgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden:

1. Alter von 1 bis < 4 Jahren bei der Randomisierung;

2. Schriftliche Einverständniserklärung des Erziehungsberechtigten/Elternteils (oder beider Elternteile, wenn dies von den örtlichen Behörden gefordert war);

3. Sensibilisierung gegenüber Erdnüssen, definiert als eine der folgenden Eigenschaften:

   - Keine bekannte Erdnuss-Ingestion in der Vorgeschichte und ein Serum-IgE gegen Erdnuss ≥ 5 kUA/l innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung;

   - Dokumentierte Anamnese einer ärztlich diagnostizierten IgE-vermittelten Erdnussallergie, die das Auftreten der charakteristischen* Anzeichen und Symptome der Allergie innerhalb von 2 Stunden nach einer bekannten oralen Exposition gegenüber Erdnüssen oder erdnusshaltigen Nahrungsmitteln umfasst und bestätigt wurde durch einen mittleren Quaddeldurchmesser beim Hautpricktest (SPT) auf Erdnuss, der mindestens 3 mm größer ist als bei der negativen Kontrolle (Verdünnungsmittel) oder durch Serum-IgE auf Erdnuss ≥ 0,35 kUA/l; die Werte müssen innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung bestimmt worden sein

   * Die charakteristischen Anzeichen und Symptome von IgE-vermittelten allergischen Reaktionen sind im Allgemeinen objektiv und betreffen die Zielorgane Haut, Magen-Darm-Trakt, obere/untere Atemwege, Herz-Kreislauf-System oder eine Kombination von Zielorganen wie folgt:

System	Beispiele von Symptomen (69)
Kutan	Juckreiz, Erythem/Rötung, Urtikaria, Angioödem, Kontakturtikaria
Auge	Juckreiz, Tränenfluss, Bindehautinjektion, periorbitales Ödem
Obere Atemwege	Juckreiz, Nasenverstopfung, Rhinorrhoe, Niesen, Heiserkeit, Kehlkopfödem
Untere Atemwege	Husten, Keuchen, Dyspnoe, Engegefühl/Schmerzen in der Brust
Gastrointestinaler Bereich	Oraler Juckreiz, orale Angioödeme (Lippen, Zunge oder Gaumen), kolikartige Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe
Kardiovaskulär	Tachykardie, Schwindel, Hypotonie, Bewusstseinsverlust/Ohnmacht

4. Entwicklung von altersadäquaten dosislimitierenden Allergiesymptomen nach dem Verzehr von Einzeldosen Erdnussprotein > 3 mg bis ≤ 300 mg in einer Screening-DBPCFC;

5. Verfügbarkeit eines verträglichen Trägernahrungsmittels, gegen das der Proband nicht allergisch war, zur Verabreichung der Studienmedikation.

Ausschlusskriterien

Probanden, die mindestens eines der nachfolgenden Kriterien erfüllten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen:

1. Schwere oder lebensbedrohliche Anaphylaxie in der Vorgeschichte zu irgendeinem Zeitpunkt vor der Screening-DBPCFC;

2. Vorgeschichte einer hämodynamisch bedeutsamen kardiovaskulären oder renovaskulären Erkrankung, einschließlich unkontrollierter oder unzureichend kontrollierter Hypertonie;

3. Durch Biopsie bestätigte Diagnose einer eosinophilen Ösophagitis (EoE), einer anderen eosinophilen Erkrankung des Magen-Darm-Trakts, einer chronischen, rezidivierenden oder schweren gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) oder Symptome einer Dysphagie (z.B. Schluckbeschwerden, festsitzende Nahrung);

4. Wiederkehrende gastrointestinale Symptome, die nach Meinung des Prüfarztes als klinisch bedeutsam angesehen werden;

5. Anamnese einer Mastzellerkrankung, einschließlich Mastozytose, Urticaria pigmentosa, chronische idiopathische oder chronische physische Urtikaria, die über einfachen Dermatographismus hinausgeht (z.B. Kälteurtikaria, cholinerge Urtikaria), und hereditäre oder idiopathische Angioödeme;

6. Mittelschweres oder schweres persistierendes Asthma (Kriterien 3-6 des National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) von 2007);

7. Leichtes Asthma (Kriterien 1-2 des NHLBI von 2007), das nach den Kriterien des NHLBI 2007 unkontrolliert oder schwer kontrollierbar ist;

8. Vorgeschichte mit hochdosierter Kortikosteroideinnahme (z.B. 12 mg/kg Prednison oder Äquivalent für > 3 Tage) über einen der folgenden Verabreichungswege:

   - Steroidverabreichung täglich für > 1 Monat innerhalb von 1 Jahr vor dem Screening;
   - Eine Steroidbehandlung innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening;
   - Mehr als 2 Steroidbehandlungen von ≥ 1 Woche Dauer innerhalb von 1 Jahr vor dem Screening.

9. Anamnese eines nahrungsproteininduzierten Enterokolitis-Syndroms (FPIES) innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening;

10. Rezidivierende Urtikaria;

11. Wachstumsstörung oder eine andere Form von abnormalem Wachstum oder eine Entwicklungs- oder Sprachverzögerung in der Vorgeschichte, die eine altersgemäße Kommunikation ausschließt;

12. Chronische Erkrankung in der Vorgeschichte (mit Ausnahme von leichtem intermittierendem Asthma, leichtem persistierendem Asthma, das kontrolliert ist, atopischer Dermatitis oder allergischer Rhinitis), die instabil ist oder bei der ein erhebliches Risiko besteht, dass sie instabil wird oder eine Änderung des chronischen Therapieregimes erfordert;

13. Unfähigkeit, die Einnahme von Antihistaminika und anderen Medikamenten, die die Beurteilung einer allergischen Reaktion beeinträchtigen könnten, für 5 Halbwertszeiten der Medikation vor dem Screening-SPT, dem ersten Tag der initialen Aufdosierung und die DBPCFC zu beenden;

14. Verwendung oder voraussichtliche Verwendung eines verbotenen Medikaments (z.B. Betablocker (oral), Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Kalziumkanalblocker oder trizyklische Antidepressiva), eines monoklonalen Antikörpers oder einer anderen immunmodulatorischen Therapie (einschließlich immunsuppressiver Medikamente);

15. Behandlung mit irgendeiner Form von Immuntherapie gegen eine Nahrungsmittelallergie zu irgendeinem Zeitpunkt vor dem Screening;

16. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie in den vorangegangen 30 Tagen oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten des Prüfpräparats (je nachdem, welcher Zeitraum vor dem Screening länger ist);

17. Allergie gegen Hafer oder Reis;

18. Überempfindlichkeit gegen Epinephrin oder einen der sonstigen Bestandteile im Epinephrin-Autoinjektor;

19. Eltern/Betreuer sind nicht in der Lage oder nicht bereit, Epinephrin-Autoinjektoren zu verwenden;

20. Unfähigkeit, die Anforderungen des Protokolls zu erfüllen;

21. Jeder andere Zustand (gleichzeitige Krankheit, Infektion, Komorbidität oder psychiatrische oder psychologische Störungen) oder Grund, der nach Ansicht des Prüferarztes oder des medizinischen Betreuers die Fähigkeit zur Teilnahme an der Studie beeinträchtigen, ein unangemessenes Risiko verursachen oder die Interpretation der Daten erschweren könnte;

22. Identische Anschrift wie ein anderer Teilnehmer einer AR101-Studie;

23. Lebt im selben Haushalt und/oder ist ein Familienmitglied eines Mitarbeiters des Sponsors oder des mit der Durchführung dieser Studie befassten Personals ist.

Ort der Durchführung

Die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3-Studie ARC005 (POSEIDON) wurde insgesamt in 23 Studienzentren, davon 14 Studienzentren in Nordamerika (Vereinigte Staaten von Amerika) und 9 Studienzentren in Europa (Frankreich, Deutschland und Großbritannien) durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von AR101 bei erdnussallergischen Kindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren zu untersuchen.

Patientendisposition und Anzahl der Studienteilnehmer

Tabelle 4-16: Patientendisposition nach geografischer Region in der Studie ARC005 (POSEIDON) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	AR101		Placebo		Gesamtpopulation	
	Nordamerika	**Europa**	**Nordamerika**	**Europa**	**Nordamerika**	**Europa**
Untersuchte Probanden						
n	-	-	-	-	170	119
Fehlgeschlagene Screenings, n (%)	-	-	-	-	86 (50,6 %)	57 (47,9 %)
Randomisierte Probanden	56	42	28	20	84	62
Populationen, n (%)						
Safety-Population [a]	56 (100 %)	42 (100 %)	28 (100 %)	20 (100 %)	84 (100 %)	62 (100 %)
ITT-Population [b]	56 (100 %)	42 (100 %)	28 (100 %)	20 (100 %)	84 (100 %)	62 (100 %)
Completer-Population [c]	48 (85,7 %)	35 (83,3 %)	27 (96,4 %)	18 (90,0 %)	75 (89,3 %)	53 (85,5 %)
PP-Population [d]	43 (76,8 %)	31 (73,8 %)	26 (92,9 %)	16 (80,0 %)	69 (82,1 %)	47 (75,8 %)
Einhaltung der Studienphasen, n (%)						
Eintritt initiale Aufdosierungsphase	56 (100 %)	42 (100 %)	28 (100 %)	20 (100 %)	84 (100 %)	62 (100 %)
Eintritt Dosissteigerungsphase	56 (100 %)	42 (100 %)	28 (100 %)	20 (100 %)	84 (100 %)	62 (100 %)
Eintritt Erhaltungsphase	51 (91,1 %)	36 (85,7 %)	27 (96,4 %)	18 (90,0 %)	78 (92,9 %)	54 (87,1 %)
Alle im Protokoll festgelegten Dosierungen eingehalten, n (%)						
Ja	48 (85,7 %)	35 (83,3 %)	27 (96,4 %)	18 (90,0 %)	75 (89,3 %)	53 (85,5 %)
Nein	8 (14,3 %)	7 (16,7 %)	1 (3,6 %)	2 (10,0 %)	9 (10,7 %)	9 (14,5 %)

	AR101		Placebo		Gesamtpopulation	
	Nordamerika	Europa	Nordamerika	Europa	Nordamerika	Europa
Hauptgründe für den vorzeitigen Studienabbruch						
Unerwünschtes Ereignis	4 (7,1 %)	1 (2,4 %)	0	1 (5,0 %)	4 (4,8 %)	2 (3,2 %)
Unzulässige Begleitmedikation	0	0	0	0	0	0
Tod	0	0	0	0	0	0
Entscheidung des Prüfarztes	0	0	0	0	0	0
Non-Compliance	0	0	0	0	0	0
Zurückgezogene Einwilligung	2 (3,6 %)	3 (7,1 %)	1 (3,6 %)	0	3 (3,6 %)	3 (4,8 %)
Abbruch durch den Sponsor	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	1 (1,8 %)	0	0	0	1 (1,2 %)	0
Covid-19	0	0	0	0	0	0
Andere	1 (1,8 %)	3 (7,1 %)	0	1 (5,0 %)	1 (1,2 %)	4 (6,5 %)
Nachbeobachtung aufgrund chronischer/wiederholt auftretender gastrointestinaler Symptome						
Ja	2 (3,6 %)	1 (2,4 %)	0	0	2 (2,4 %)	1 (1,6 %)
Nein	54 (96,4 %)	41 (97,6 %)	28 (100 %)	20 (100 %)	82 (97,6 %)	61 (98,4 %)

a: Umfasst alle Probanden, die eine randomisierte Studienbehandlung erhalten haben (d.h. die einen Teil einer Dosis der Studienmedikation erhalten und einen Studienbesuch absolviert haben). Die Probanden wurden auf der Grundlage der erhaltenen Behandlung bewertet.

b: Umfasst alle Probanden, die während der Studie eine beliebige Teilmenge einer Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Probanden wurden auf der Grundlage der randomisierten Behandlung bewertet.

c: Umfasst alle Probanden der ITT-Population, die die Behandlung abgeschlossen haben und eine auswertbare Exit-DBPCFC hatten (Abschluss mindestens des Tages mit dem zu testenden Nahrungsmittel; Probanden, die die Studie abschlossen, mussten beide Tage der Exit-DBPCFC absolvieren).

d: Umfasst alle Probanden der Completer-Population, die keine größeren Protokollabweichungen aufwiesen, welche das Ansprechen auf die Desensibilisierung beeinflusst haben könnten.

	AR101		Placebo		Gesamtpopulation	
	Nordamerika	**Europa**	**Nordamerika**	**Europa**	**Nordamerika**	**Europa**
DBPCFC: engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; ITT: engl. Intention-to-Treat; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis; PP: engl. per-protocol; RCT: engl. Randomized Controlled Trial.						

In Tabelle 4-16 ist die Patientendisposition nach geografischer Region in der Studie ARC005 (POSEIDON) dargestellt.

Insgesamt wurden für die Studie ARC005 (POSEIDON) 289 erdnussallergische Probanden im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren gescreent. Insgesamt 146 Probanden wurden der Studienbehandlung randomisiert zugeteilt (98 Probanden der AR101-Gruppe und 48 Probanden der Placebo-Gruppe). Die Randomisierung erfolgte über ein interaktives Antwortsystem am Tag 1 der initialen Aufdosierungsphase. Davon schlossen 83/98 Probanden (84,7 %) in der AR101-Gruppe und 45/48 Probanden (93,8 %) in der Placebo-Gruppe die Studie ab. Die Gründe für den Ausschluss von Probanden betrafen die Nichterfüllung der Screening-DBPCFC-Kriteriums (98/143 Probanden mit fehlgeschlagenem Screening (68,5 %)), dosislimitierende Symptome bei 1 oder 3 mg Erdnussprotein (8/143 Probanden) und keine dosislimitierenden Symptome bei 300 mg Erdnussprotein (90/143 Probanden). Die häufigsten Gründe für den Therapieabbruch in der AR101-Gruppe waren die Rücknahme der Einwilligung der Probanden (5/98 Probanden, 5,1 %) und unerwünschte Ereignisse (5/98 Probanden, 5,1 %). Andere Gründe für den Therapieabbruchwurden für insgesamt 4/98 Probanden (4,1 %) oder weniger Probanden in beiden Behandlungsgruppen angegeben. Kein Proband brach die Studie aufgrund einer Protokollverletzung, der Entscheidung des Sponsors oder der Covid-19-Pandemie ab. Kein Proband verstarb während der Studie.

Begleitende pharmakologische Therapien

Tabelle 4-17: Begleitmedikation (ATC-Klassen und generischer Name des Medikaments) bei mind. 5 % der Probanden in jeder Behandlungsgruppe in der Studie ARC005 (POSEIDON) (Safety-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATC-Klasse Generischer Name des Medikaments	**AR101** **(N = 98)**	**Placebo** **(N = 48)**
Probanden mit mind. einer Begleitmedikation, n (%)	88 (89,8 %)	43 (89,6 %)
Anilide	60 (61,2 %)	32 (66,7 %)
Paracetamol	60 (61,2 %)	32 (66,7 %)
Piperazin-Derivate	49 (50,0 %)	18 (37,5 %)
Cetirizin	49 (50,0 %)	18 (37,5 %)
Propionsäure-Derivate	34 (34,7 %)	17 (35,4 %)
Ibuprofen	34 (34,7 %)	17 (35,4 %)
Selektive Beta$_2$-Adrenozeptoragonisten	29 (29,6 %)	14 (29,2 %)
Salbutamol	29 (29,6 %)	14 (29,2 %)
Glucocorticoide	28 (28,6 %)	12 (25,0 %)
Fluticason	7 (7,1 %)	7 (14,6 %)
Beclometason	11 (11,2 %)	1 (2,1 %)
Prednisolon	7 (7,1 %)	4 (8,3 %)

ATC-Klasse Generischer Name des Medikaments	**AR101** **(N = 98)**	**Placebo** **(N = 48)**
Dexamethason	7 (7,1 %)	2 (4,2 %)
Budesonid	5 (5,1 %)	3 (6,3 %)
Aminoalkylether	20 (20,4 %)	8 (16,7 %)
Diphenhydramin	20 (20,4 %)	8 (16,7 %)
Corticosteroide, schwach (Gruppe I)	17 (17,3 %)	11 (22,9 %)
Hydrocortison	17 (17,3 %)	11 (22,9 %)
Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum	19 (19,4 %)	7 (14,6 %)
Amoxicillin	19 (19,4 %)	7 (14,6 %)
Corticosteroide, mäßig wirksam (Gruppe II)	14 (14,3 %)	5 (10,4 %)
Triamcinolon	7 (7,1 %)	3 (6,3 %)
Clobetasonbutyrat	7 (7,1 %)	2 (4,2 %)
Weiche Paraffin- und Fettprodukte	14 (14,3 %)	5 (10,4 %)
Paraffin	6 (6,1 %)	2 (4,2 %)
Paraffin, flüssig; weißes Weichparaffin	5 (5,1 %)	2 (4,2 %)
Weißes Weichparaffin	5 (5,1 %)	2 (4,2 %)
Multivitamine, einfach	10 (10,2 %)	5 (10,4 %)
Vitamine NOS	10 (10,2 %)	5 (10,4 %)
Influenza-Impfstoffe	8 (8,2 %)	5 (10,4 %)
Influenza-Impfstoff	8 (8,2 %)	5 (10,4 %)
Andere Antibiotika für die örtliche Anwendung	6 (6,1 %)	3 (6,3 %)
Mupirocin	6 (6,1 %)	3 (6,3 %)
Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung	7 (7,1 %)	1 (2,1 %)
Loratadin	7 (7,1 %)	1 (2,1 %)
Osmotisch wirkende Abführmittel	6 (6,1 %)	1 (2,1 %)
Macrogol 3350	6 (6,1 %)	1 (2,1 %)
Andere nasale Zubereitungen	5 (5,1 %)	2 (4,2 %)
Natriumchlorid	5 (5,1 %)	2 (4,2 %)
Corticosteroide	3 (3,1 %)	3 (6,3 %)
Fluticason	3 (3,1 %)	3 (6,3 %)
Corticosteroide, stark (Gruppe III)	3 (3,1 %)	3 (6,3 %)
Mometason	3 (3,1 %)	3 (6,3 %)
Impfstoffe gegen Masern	2 (2,0 %)	3 (6,3 %)
Impfstoff gegen Masern; Impfstoff gegen Mumps; Impfstoff gegen Röteln	2 (2,0 %)	3 (6,3 %)
Andere Erweichungsmittel und Schutzmittel	2 (2,0 %)	3 (6,3 %)

ATC-Klasse Generischer Name des Medikaments	**AR101** **(N = 98)**	**Placebo** **(N = 48)**
Andere Erweichungsmittel und Schutzmittel	2 (2,0 %)	3 (6,3 %)
Als Begleitmedikation wurden Medikamente definiert, die zu irgendeinem Zeitpunkt am oder nach dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation eingenommen wurden. Die Medikamente wurden nach ATC-Arzneimittelklasse (Stufe 4) und generischen Arzneimittelbezeichnungen unter Verwendung des WHO-DDE, März 2019, kodiert. Stufe 3 wurde angegeben, wenn Stufe 4 fehlte, und Stufe 2 wurde angegeben, wenn sowohl Stufe 3 als auch Stufe 4 fehlten. Auf jeder Ebene der Zusammenfassung (beliebiges Medikament, ATC-Klasse, generischer Medikamentenname) wurden Probanden, die die Verwendung von mehr als einem Medikament angaben, nur einmal gezählt. ATC: engl. Anatomical Therapeutic Chemical; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; WHO-DDE: engl. World Health Organization Drug Dictionary Enhanced.		

In der Tabelle 4-17 ist die Begleitmedikation nach ATC-Klassen und generischen Medikamentennamen dargestellt, welche bei den Studienteilnehmern der ARC005-Studie (POSEIDON) zur Anwendung kam. Als Begleitmedikation galten Medikamente, die zu irgendeinem Zeitpunkt während des Behandlungszeitraums eingenommen wurden, einschließlich der Medikamente, die nach der letzten Dosis der Studienmedikation begonnen wurden, bis zum Studienende oder vorzeitigen Therapieabbruch. In der AR101-Gruppe erhielten 88/98 Probanden (89,8 %) und 43/48 Probanden (89,6 %) in der Placebo-Gruppe eine Begleitmedikation während der Studie.

Die häufigste Begleitmedikation waren Paracetamol (AR101: 60/98 Probanden (61,2 %); Placebo: 32/48 Probanden (66,7%)), Cetirizin (AR101: 49/98 Probanden (50,0 %), Placebo: 18/48 Probanden (37,5 %)), Ibuprofen (AR101: 34/98 Probanden (34,7 %); Placebo: 17/48 Probanden (35,4 %)), Salbutamol (AR101: 29/98 Probanden (29,6 %); Placebo: 14/48 Probanden (29,2 %)), Diphenhydramin (AR101: 20/98 Probanden (20,4%); Placebo: 8/48 (16,7 %)), Hydrocortison (AR101: 17/98 Probanden (17,3 %); Placebo: 11/48 Probanden (22,9 %)) und Amoxicillin (AR101: 19/98 Probanden (19,4%); Placebo: 7/48 (14,6 %)).

Der Einsatz von Begleitmedikation während der Studie ARC005 (POSEIDON) war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich verteilt.

Notfallmedikation

Tabelle 4-18: Notfallmedikation (ATC-Klassen und generischer Name des Medikaments) bei mind. 2 Probanden in jeder Behandlungsgruppe in der Studie ARC005 (POSEIDON) (Safety-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATC-Klasse Generischer Name des Medikaments	**Initiale Aufdosierung**		**Dosissteigerung**		**Erhaltung** [a]	
	AR101 (N = 98)	**Placebo (N = 48)**	**AR101 (N = 98)**	**Placebo (N = 48)**	**AR101 (N = 87)**	**Placebo (N = 45)**
Probanden, die Notfallmedikation erhielten	4 (4,1 %)	0	43 (43,9 %)	20 (41,7 %)	28 (32,2 %)	15 (33,3 %)
Piperazin-Derivate	4 (4,1 %)	0	21 (21,4 %)	12 (25,0 %)	18 (20,7 %)	7 (15,6 %)
Cetirizin	4 (4,1 %)	0	21 (21,4 %)	12 (25,0 %)	18 (20,7 %)	7 (15,6 %)
Adrenerge und dopaminerge Wirkstoffe	0	0	6 (6,1 %)	1 (2,1 %)	5 (5,7 %)	2 (4,4 %)
Epinephrin	0	0	6 (6,1 %)	1 (2,1 %)	5 (5,7 %)	2 (4,4 %)
Aminoalkylether	0	0	16 (16,3 %)	8 (16,7 %)	6 (6,9 %)	2 (4,4 %)
Diphenhydramin	0	0	16 (16,3 %)	8 (16,7 %)	6 (6,9 %)	2 (4,4 %)
Selektive Beta$_2$-Adrenozeptoragonisten	0	0	10 (10,2 %)	2 (4,2 %)	4 (4,6 %)	3 (6,7 %)
Salbutamol	0	0	10 (10,2 %)	2 (4,2 %)	4 (4,6 %)	3 (6,7 %)
Substituierte Alkylamine	0	0	5 (5,1 %)	3 (6,3 %)	2 (2,3 %)	4 (8,9 %)
Chlorphenamin	0	0	4 (4,1 %)	2 (4,2%)	2 (2,3 %)	3 (6,7 %)
Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung	0	0	4 (4,1 %)	1 (2,1 %)	2 (2,3 %)	2 (4,4 %)
Desloratadin	0	0	3 (3,1 %)	0	1 (1,1 %)	2 (4,4 %)
Corticosteroide, schwach (Gruppe I)	0	0	1 (1,0 %)	3 (6,3 %)	0	0
Hydrocortison	0	0	1 (1,0 %)	3 (6,3 %)	0	0

Als Notfallmedikation wurden Medikamente definiert, die zur Behandlung von Probanden mit Symptomen einer akuten allergischen Reaktion verwendet wurden, wie sie auf dem Formular für Begleitmedikationen angegeben waren. Die Medikamente wurden nach ATC-Arzneimittelklasse (Stufe 4) und generischen Arzneimittelbezeichnungen unter Verwendung des WHO-DDE, März 2019, kodiert. Stufe 3 wurde angegeben, wenn Stufe 4 fehlte, und Stufe 2 wurde angegeben, wenn sowohl Stufe 3 als auch Stufe 4 fehlten.

a: Die Exit-DBPCFC wurde ausgeschlossen.

ATC: engl. Anatomical Therapeutic Chemical; DBPCFC: Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; WHO-DDE: engl. World Health Organization Drug Dictionary Enhanced.

Tabelle 4-19: Notfallmedikation (ATC-Klassen und generischer Name des Medikaments) bei mind. 2 Probanden in jeder Behandlungsgruppe während der DBPCFC in der Studie ARC005 (POSEIDON) (Safety-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATC-Klasse Generischer Name des Medikaments	**Screening ohne DBPCFC**		**Screening-DBPCFC**		**Exit-DBPCFC**	
	AR101 (N = 98)	**Placebo (N = 48)**	**AR101 (N = 98)**	**Placebo (N = 48)**	**AR101 (N = 83)**	**Placebo (N = 45)**
Probanden, die Notfallmedikation erhielten	10 (10,2 %)	3 (6,3 %)	85 (86,7 %)	43 (89,6 %)	19 (22,9 %)	40 (88,9 %)
Piperazin-Derivate	6 (6,1 %)	1 (2,1 %)	51 (52,0 %)	25 (52,1 %)	11 (13,3 %)	25 (55,6 %)
Cetirizin	6 (6,1 %)	1 (2,1 %)	51 (52,0 %)	25 (52,1 %)	11 (13,3 %)	25 (55,6 %)
Adrenerge und dopaminerge Mittel	1 (1,0 %)	0	31 (31,6 %)	17 (35,4 %)	6 (7,2 %)	17 (37,8 %)
Epinephrin	1 (1,0 %)	0	31 (31,6 %)	17 (35,4 %)	6 (7,2 %)	17 (37,8 %)
Aminoalkylether	0	0	32 (32,7 %)	15 (31,3 %)	5 (6,0 %)	17 (37,8 %)
Diphenhydramin	0	0	28 (28,6 %)	13 (27,1 %)	5 (6,0 %)	15 (33,3 %)
Clemastin	0	0	4 (4,1 %)	2 (4,2 %)	0	2 (4,4 %)
Selektive Beta$_2$-Adrenozeptoragonisten	0	0	9 (9,2 %)	4 (8,3 %)	3 (3,6 %)	6 (13,3 %)
Salbutamol	0	0	9 (9,2 %)	4 (8,3 %)	3 (3,6 %)	6 (13,3 %)
Glucocorticoide	1 (1,0 %)	0	12 (12,2 %)	10 (20,8 %)	3 (3,6 %)	9 (20,0 %)
Prednisolon	1 (1,0 %)	0	11 (11,2 %)	8 (16,7 %)	3 (3,6 %)	7 (15,6 %)
Methylprednisolon	0	0	0	0	0	2 (4,4 %)
Substituierte Alkylamine	3 (3,1 %)	2 (4,2 %)	5 (5,1 %)	5 (10,4 %)	1 (1,2 %)	2 (4,4 %)
Chlorphenamin	3 (3,1 %)	2 (4,2 %)	3 (3,1 %)	2 (4,2 %)	0	1 (2,2 %)
Dimetinden	0	0	2 (2,0 %)	2 (4,2 %)	1 (1,2 %)	1 (2,2 %)
Histamin-H$_2$-Rezeptorantagonisten	0	0	3 (3,1 %)	4 (8,3 %)	1 (1,2 %)	1 (2,2 %)

ATC-Klasse Generischer Name des Medikaments	**Screening ohne DBPCFC**		**Screening-DBPCFC**		**Exit-DBPCFC**	
	AR101 (N = 98)	**Placebo (N = 48)**	**AR101 (N = 98)**	**Placebo (N = 48)**	**AR101 (N = 83)**	**Placebo (N = 45)**
Famotidin	0	0	2 (2,0 %)	3 (6,3 %)	1 (1,2 %)	1 (2,2 %)
Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung	0	0	4 (4,1 %)	0	2 (2,4 %)	1 (2,2 %)
Desloratadin	0	0	2 (2,0 %)	0	1 (1,2 %)	1 (2,2 %)
Loratadin	0	0	2 (2,0 %)	0	1 (1,2 %)	0
Elektrolytlösung	0	0	1 (1,0 %)	0	0	2 (4,4 %)
Natriumchlorid	0	0	1 (1,0 %)	0	0	2 (4,4 %)

Als Notfallmedikation wurden Medikamente definiert, die zur Behandlung von Probanden mit Symptomen einer akuten allergischen Reaktion verwendet wurden, wie sie auf dem Formular für Begleitmedikationen angegeben waren. Die Medikamente wurden nach ATC-Arzneimittelklasse (Stufe 4) und generischen Arzneimittelbezeichnungen unter Verwendung des WHO-DDE, März 2019, kodiert. Stufe 3 wurde angegeben, wenn Stufe 4 fehlte, und Stufe 2 wurde angegeben, wenn sowohl Stufe 3 als auch Stufe 4 fehlten.

ATC: engl. Anatomical Therapeutic Chemical; DBPCFC: engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; WHO-DDE: engl. World Health Organization Drug Dictionary Enhanced.

Der Einsatz der Notfallmedikation während der Studie ARC005 (POSEIDON) ist in Tabelle 4-18 und Tabelle 4-19 dargestellt.

Notfallmedikation während des Behandlungszeitraumes

Der Einsatz der Notfallmedikation war während der Dosissteigerungsphase am höchsten (AR101: 43/98 Probanden (43,9 %): Placebo: 20/48 Probanden (41,7 %)), jedoch zwischen beiden Armen vergleichbar. Die Verwendung der Notfallmedikation während der Erhaltungsphase der Studie war ebenfalls in den beiden Behandlungsgruppen ähnlich. In der AR101-Gruppe nahmen zahlenmäßig mehr Probanden während der initialen Aufdosierungsphase die Notfallmedikation ein. Diese Tendenz wurde generell für alle ATC-Klassen der Notfallmedikation und Arzneimitteln während der Studienbehandlung beobachtet.

Die häufigste ATC-Klasse der Notfallmedikation während eines Behandlungszeitraums waren Piperazin-Derivate, und das häufigste Medikament war Cetirizin, gefolgt von Aminoalkylethern (Diphenhydramin), adrenergen und dopaminergen Wirkstoffen (Epinephrin), selektiven $Beta_2$-Adrenorezeptor-Agonisten (Salbutamol) und substituierten Alkylaminen (Chlorphenamin).

Notfallmedikation während der DBPCFC

Die Verwendung der Notfallmedikation war zwischen den Behandlungsgruppen während des Screenings ohne DBPCFC (AR101: 10/98 Probanden (10,2 %); Placebo: 3/48 Probanden (6,3 %)) und der Screening-DBPCFC (AR101: 85/98 Probanden (86,7 %); Placebo: 43/48 Probanden (89,6 %)) ähnlich. Bei der Exit-DBPCFC war die Verwendung der Notfallmedikation mit 19/83 Probanden (22,9 %) in der AR101-Gruppe niedriger als in der Placebo-Gruppe (40/45Probanden, 88,9 %). Diese Tendenz wurde generell für alle ATC-Klassen der Notfallmedikation während der DBPCFC beobachtet.

Die häufigste ATC-Klasse bei allen DBPCFC waren Piperazin-Derivate und das häufigste Medikament in dieser Klasse war Cetirizin, gefolgt von adrenergen und dopaminergen Wirkstoffen (Epinephrin), Aminoalkylether (Diphenhydramin), Glukokortikoiden (Prednisolon) und selektiven $Beta_2$-Adrenorezeptor-Agonisten (Salbutamol).

Adrenerge und dopaminerge Wirkstoffe (Epinephrin) wurden von einem ähnlichen Anteil der Probanden während der Screening-DBPCFC als Notfallmedikation eingesetzt (AR101: 31/98 Probanden (31,6 %); Placebo: 17/48 Probanden (35,4 %)). Bei der Exit-DBPCFC war der Einsatz von Epinephrin bei lediglich 6/83 Probanden (7,2 %) in der AR101-Gruppe und bei 17/45 Probanden (37,8 %) in der Placebo-Gruppe notwendig.

Bedeutende Protokollabweichungen

Tabelle 4-20: Bedeutende Protokollabweichungen in der Studie ARC005 (POSEIDON) (Safety-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Protokollabweichung	**AR101 (N = 98)**	**Placebo (N = 48)**	**Gesamtpopulation (N = 146)**
Probanden mit einer bedeutenden Protokollabweichung, n (%) [a]	29 (29,6 %)	8 (16,7 %)	37 (25,3 %)
Abweichungskategorie			
Verblindeter Arzt führt die Exit-DBPCFC durch, n (%)	1 (1,0 %)	0	1 (0,7 %)
Beschädigtes IP, n (%)	2 (2,0 %)	0	2 (1,4 %)
Verspäteter Studienabschlussbesuch, n (%)	1 (1,0 %)	0	1 (0,7 %)
Dosierungsfehler, n (%)	8 (8,2 %)	1 (2,1 %)	9 (6,2 %)
Einschlusskriterien nicht erfüllt, n (%) [b]	1 (1,0 %)	0	1 (0,7%)
Falsche Reihenfolge der Verabreichung von Nahrungsmittelprovokationsmaterial an den Tagen 1 und 2 der Exit-DBPCFC, n (%)	1 (1,0 %)	0	1 (0,7 %)
Einwilligungserklärung	11 (11,2 %)	4 (8,3 %)	15 (10,3 %)
Kein verblindeter Prüfer für die Exit-DBPCFC, n (%)	0	1 (2,1 %)	1 (0,7 %)
Kein verblindeter Prüfer für die Abschlussvisite, n (%)	3 (3,1 %)	0	3 (2,1 %)
Mögliche Entblindung, n (%)	1 (1,0 %)	0	1 (0,7 %)
Verfahren nicht nach Protokoll durchgeführt, n (%)	5 (5,1 %)	2 (4,2 %)	7 (4,8 %)
Einhaltung der Behandlung (Compliance), n (%)	1 (1,0 %)	1 (2,1 %)	2 (1,4 %)

a: Probanden mit mehr als einer Protokollabweichung in einer Kategorie wurden nur einmal gezählt und konnten in mehr als einer Kategorie erfasst werden.

b: Der Proband befand sich in der Nachbeobachtung einer anderen Studie und durfte nach Rücksprache mit dem Sponsor an der Studie ARC005 teilnehmen.

DBPCFC: engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; IP: engl. Investigational Product; N: Anzahl der Probanden im Analyseset.

Bedeutende Protokollabweichungen in der Studie ARC005 (POSEIDON) sind in Tabelle 4-20 dargestellt und waren definiert als Abweichungen, welche die Rechte, die Sicherheit oder das Wohlbefinden der Probanden oder die Integrität der Studiendaten beeinträchtigen könnten. Insgesamt kam es bei 37/146 Probanden (25,3 %) zu einer oder mehreren bedeutenden Protokollabweichungen, davon 29/98 Probanden (29,6 %) in der AR101-Gruppe und 8/48 Probanden (16,7 %) in der Placebo-Gruppe.

Die häufigste Protokollabweichung betraf die Einholung der Einverständniserklärung für das überarbeitete Verfahren bezüglich der Covid-19-Pandemie (11/98 Probanden (11,2 %) in der

AR101-Gruppe und 4/48 Probanden (8,3 %) in der Placebo-Gruppe). Weitere Protokollabweichungen waren auf Dosierungsfehler (AR101-Gruppe: 8/98 Probanden (8,2%); Placebo-Gruppe: 1/48 Probanden (2,1 %)) zurückzuführen.

Zeitraum und Datenschnitte

Der erste Proband wurde am 27. Dezember 2018 in die Studie ARC005 (POSEIDON) aufgenommen. Der letzte Proband schloss am 05. Juli 2022 die Studie ab. Der im Dossier dargelegte finale Datenschnitt („*database lock date*“) wurde am 22. Juli 2022 vorgenommen. Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.

Analysepopulationen

Die Safety-Population

Die Safety-Population umfasst alle Probanden, die eine randomisierte Studienbehandlung erhalten haben (d.h. die einen Teil einer Dosis der Studienmedikation erhalten und einen Studienbesuch absolviert haben). Die Probanden wurden auf der Grundlage der erhaltenen Behandlung bewertet.

Die Intention-To-Treat (ITT)-Population

Die ITT-Population umfasst alle Probanden, die während der Studie eine beliebige Teilmenge einer Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Probanden wurden auf der Grundlage der randomisierten Behandlung bewertet.

Die Completer-Population

Die Completer-Population umfasst alle Probanden der ITT-Population, welche die Behandlung abgeschlossen haben und eine auswertbare Exit-DBPCFC hatten (Abschluss mindestens des Tages mit dem zu testenden Nahrungsmittel; Probanden, die die Studie abschlossen, mussten beide Tage der Exit-DBPCFC absolvieren).

Die Per Protokoll-Population (PP-Population)

Die PP-Population umfasst alle Probanden der Completer-Population, die keine größeren Protokollabweichungen aufwiesen, welche das Ansprechen auf die Desensibilisierung beeinflusst haben könnten. Der Ausschluss aus der PP-Population wurde durch eine verblindete Überprüfung vor dem finalen Datenschnitt („*database lock date*“) und der Entblindung der Studie bestimmt.

Patientencharakteristika

Demografische Charakteristika zur Baseline

Eine Übersicht der demografischen Patientencharakteristika zur Baseline der Studie ARC005 (POSEIDON) ist für die ITT-Population in Tabelle 4-13 dargestellt.

Das Durchschnittsalter der Probanden lag bei 2,0 Jahren und war für beide Behandlungsgruppen (AR101 und Placebo) gleich. Die Mehrheit der Studienteilnehmer in beiden Behandlungsgruppen war männlich (AR101: 57/98 Probanden (58,2 %); Placebo:

28/48 Probanden (58,3 %)). Die Mehrheit der Probanden in beiden Gruppen waren weiß (AR101: 66/98 Probanden (67,3 %); Placebo: 32/48 Probanden (66,7 %)) und waren nicht von hispanischer oder lateinamerikanischer Ethnizität (AR101: 75/98 Probanden (76,5 %); Placebo: 31/48 Probanden (64,6 %)).

Insgesamt waren die Behandlungsgruppen zu Studienbeginn hinsichtlich der demografischen Charakteristika vergleichbar.

Krankheitsbezogene Charakteristika zur Baseline

Eine Übersicht der krankheitsbezogenen Patientencharakteristika zur Baseline ist für die ITT- und Safety-Population in Tabelle 4-14 aufgeführt.

Das mediane Gesamt-IgE war bei Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen erhöht. Sowohl der Median des Erdnuss-spezifischen IgE als auch der Median des Ara h 2 IgE zu Studienbeginn waren in der AR101-Gruppe numerisch niedriger (6,800 kUA/l bzw. 5,190 kUA/l) als in der Placebo-Gruppe (30,000 kUA/l bzw. 14,200 kUA/l). Der mittlere Quaddeldurchmesser im Hautpricktest auf Erdnuss als ein weiterer Marker für die klinische Reaktion auf Erdnuss, war zwischen den beiden Gruppen ausgeglichen (AR101: 9,0 mm (Bereich, 4-36 mm); Placebo: 9,75 mm (Bereich, 2-26,5 mm).

Bei 32/98 Probanden (32,7 %) der AR101-Gruppe und bei 17/48 Probanden (35,4 %) der Placebo-Gruppe betrug die maximal tolerierte Dosis bei der Screening-DBPCFC 30 mg Erdnussprotein. Etwa ein Drittel der Gesamtpopulation tolerierte eine Erdnussproteindosis von 10 mg oder weniger bei der Screening-DBPCFC. Zwei Drittel (65,8 %) hatten eine einzelne maximal tolerierte Erdnussproteindosis bei der Screening-DBPCFC von 30 oder 100 mg (Tabelle 4-14).

Die mediane Zeit seit der Erdnussallergie-Diagnose betrug für die Safety-Population (146 Probanden) 14,17 Monate und war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Die mediane Zeit seit der letzten allergischen Reaktion auf Erdnüsse betrug 9,47 Monate und war in der AR101-Gruppe mit 8,96 Monaten vergleichbar mit der Placebo-Gruppe (10,58 Monate). Insgesamt 63,7 % der Probanden hatten im Laufe ihres Lebens keine systemischen allergischen Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen) auf Erdnuss. Die häufigsten Symptome während der letzten Reaktion auf Erdnuss waren in der Gesamtpopulation Nesselsucht (56,8 %), Erbrechen (23,3 %), Hautausschlag (17,1 %), Gesichtsschwellung (13,7 %), Husten (11,0%) und Juckreiz (10,3 %). Die Häufigkeit der häufigsten Symptome war dabei in den Behandlungsgruppen ähnlich.

Insgesamt 131/146 Probanden (89,7 %) in der Safety-Population wiesen in der Vorgeschichte eine weitere Allergie auf, wobei der Anteil der Probanden in den Behandlungsgruppen ähnlich hoch war (AR101: 90/98 Probanden (91,8 %); Placebo: 41/48 Probanden (85,4 %)). Die Allergie äußerte sich bei 13/98 Probanden (13,3 %) in der AR101-Gruppe und bei 10/48 Probanden (20,8 %) in der Placebo-Gruppe in Form einer allergischen Rhinitis. Insgesamt wies ein ähnlicher Anteil der Probanden in jeder Behandlungsgruppe ein Ekzem/atopische Dermatitis oder Asthma auf.

Behandlungscharakteristika zur Baseline

In Tabelle 4-15 sind die Behandlungscharakteristika nach ATC-Klassen und dem generischen Medikamentennamen dargestellt. Als vorherige Medikation wurden Medikamente definiert, die innerhalb von 90 Tagen vor dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation an Tag 1 eingenommen wurden. In der AR101-Gruppe nahmen 39/98 Probanden (39,8 %) und 14/48 Probanden (29,2 %) zuvor Medikamente ein. Zu den am häufigsten eingenommenen Medikamenten zählten Paracetamol (AR101: 8/98 Probanden (8,2 %); Placebo: 7/48 Probanden (14,6 %)), Cetirizin (AR101: 5/98 Probanden (5,1 %); Placebo: 4/48 Probanden (8,3 %)), Ibuprofen (AR101: 6/98 Probanden (6,1 %); Placebo: 2/48 Probanden (4,2 %)), Diphenhydramin (AR101: 5/98 Probanden (5,1 %); Placebo: 2/48 Probanden (4,2 %)) und Hydrocortison (AR101: 5/98 Probanden (5,1 %); Placebo: 1/48 Probanden (2,1 %)).

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

Morbidität

- Desensibilisierung gegen Erdnuss: Tolerieren von 1000 mg (2043 mg kumulativ) / 600 mg (1043 mg kumulativ) / 300 mg (443 mg kumulativ) / 2000 mg (4043 mg kumulativ) Erdnussprotein, Veränderung der maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein;

- Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit: Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen (für 1000 mg) der Exit-DBPCFC, insgesamt; maximale Symptomschwere (bis einschließlich 1000 mg) der Exit-DBPCFC, nach SOC; Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC (bis einschließlich 1000 mg bzw. 2000 mg);

- Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation;

- Inzidenz allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition: Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlicher und nicht-versehentlicher Exposition mit Erdnussallergenen;

- Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks (systemische allergische Reaktion mit Schweregrad ≥3);

- Modulierung des Immunsystems (pharmakodynamischer Endpunkt, der in Modul 2 dargestellt wird): Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration, Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration.

Sicherheit

- UE (UE gesamt, schwerwiegende UE (SUE) und UE, die zum Therapieabbruch führten)

- UE bzw. SUE nach Schweregrad
- UE und nicht-schwere UE, analysiert nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥10 % der Probanden in mindestens einem Arm oder bei ≥10 Probanden insgesamt und bei ≥1 % der Probanden in mindestens einem Arm auftraten)
- Schwere UE nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥5 % der Probanden in mindestens einem Arm auftraten oder bei ≥10 Probanden insgesamt und bei ≥1 % der Probanden in mindestens einem Arm auftraten)
- Auftreten von UE von besonderem Interesse, nach Schweregrad und SUE:
    - Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit bzw. Hypersensitivität)
    - Systemische allergische Reaktion (Anaphylaktische Reaktion jedes Schweregrades bis hin zum anaphylaktischen Schock);
    - Gastrointestinale Symptome mit längerer Dosisunterbrechung (> 7 aufeinanderfolgende Tage) oder die zu einem vorzeitigen Therapieabbruch führten;
    - Exposition mit Nahrungsmittelallergenen
    - Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation
- UE ohne allergische Reaktion

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In der Studie ARC005 (POSEIDON) wurden 146 Probanden in 23 Studienzentren davon 14 Studienzentren in Nordamerika (Vereinigte Staaten von Amerika) und 9 Studienzentren in Europa (Deutschland Frankreich und Großbritannien) randomisiert ihrer Studienmedikation zugeteilt. Die Verwendung von multinationalen klinischen Daten kann mit Unsicherheiten assoziiert sein. Es gibt jedoch in der vorliegenden Indikation keine Hinweise darauf, dass die Herkunft der Probanden einen Einfluss auf den Therapieeffekt hat (siehe Subgruppenanalysen Region in Abschnitt 4.2.5.5). Die Studie ARC005 (POSEIDON) repräsentiert direkt den europäischen Versorgungskontext, da die Studie zum Teil in Europa durchgeführt wurde.

In Deutschland existiert kein exklusiv geführtes Register zu Probanden mit Erdnussallergie, das einen detaillierten Abgleich der demografischen Charakteristika mit der Studienpopulation ermöglichen würde. Allerdings wird sowohl die Natur der Erkrankung als auch die empfohlene Behandlung innerhalb Europas als weitestgehend vergleichbar angesehen (13, 28, 49, 70-75). Insgesamt wird die Studie ARC005 (POSEIDON) 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 4-21: 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			
ARC005	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ARC005 (POSEIDON) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase 3-Studie. Es kann deshalb auf Studienebene von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Probanden, die alle Kriterien für den Studieneinschluss erfüllten, wurden randomisiert einer Behandlung mit AR101 oder Placebo zugewiesen. Die Randomisierung war stratifiziert nach geografischer Region (Nordamerika und Europa). Die Probanden wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert den Behandlungsarmen zugeteilt. Die Randomisierungssequenz wurde von einem unabhängigen, nicht verblindeten Statistiker mittels eines Interactive Voice / web-based Response Systems (IXRS) durchgeführt, welches jedem Probanden eine individuelle Behandlungs-ID und den Behandlungsarm zuwies (AR101 vs. Placebo). Dadurch wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet war.

Die an der Durchführung der Studie ARC005 (POSEIDON) beteiligten Probanden bzw. ihre Eltern, Studienbetreuer und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung verblindet. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Probanden aufrechterhalten. Die erhobenen Endpunktdaten wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrungen geführt haben könnten. Daher wird das Verzerrungspotential für die Studie ARC005 (POSEIDON) als niedrig eingeschätzt.

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 4-22: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT ARC005 (POSEIDON) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ARC005
Mortalität	–	–	–
Morbidität	**Desensibilisierung gegen Erdnuss (DBPCFC)**	Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (2043 mg kumulativ)	X[1]
		Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein (1043 mg kumulativ)	X[1]
		Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein (443 mg kumulativ)	X[2]
		Tolerieren von 2000 mg Erdnussprotein (4043 mg kumulativ)	X[2]
		Veränderung der maximal tolerierten Dosis (MTD) Erdnussprotein	X[2]
	Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit (bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition, DBPCFC)	Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen (bis einschließlich 1000 mg) der Exit-DBPCFC, insgesamt	X[2]
		Maximaler Symptomschwere in allen getesteten Dosen (bis einschließlich 1000 mg) der Exit-DBPCFC, nach SOC	X[P]
		Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC (bis einschließlich 1000 mg bzw. 2000 mg)	X[2]
	Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC	Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation	X[2]
	Inzidenz allergischer Reaktionen nach Exposition mit Erdnussallergenen	Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlicher und nicht-versehentlicher Exposition mit Erdnussallergenen	X[2]
	Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks	Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks (systemische allergische Reaktion mit Schweregrad ≥3)	X[2]
	Modulierung des Immunsystems	Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration	X[3]
		Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration	X[3]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	–	–	–
Sicherheit	**Unerwünschte Ereignisse (UE)**	UE (UE gesamt, schwerwiegende UE (SUE) und UE, die zum Therapieabbruch führten)	X[S]

		UE bzw. SUE nach Schweregrad	X^S
		UE und nicht-schwere UE, analysiert nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥10 % der Probanden in mindestens einem Arm oder bei ≥10 Probanden insgesamt und bei ≥1 % der Probanden in mindestens einem Arm auftraten)	X^S
		Schwere UE nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥5 % der Probanden in mindestens einem Arm auftraten oder bei ≥10 Probanden insgesamt und bei ≥1 % der Probanden in mindestens einem Arm auftraten)	X^S
		Auftreten von UE von besonderem Interesse, nach Schweregrad und SUE: • Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit bzw. Hypersensitivität) • Systemische allergische Reaktion (Anaphylaktische Reaktion) • Gastrointestinale Symptome mit längerer Dosisunterbrechung (> 7 aufeinanderfolgende Tage) oder die zu einem vorzeitigen Therapieabbruchführten • Exposition mit Nahrungsmittelallergenen • Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation	X^S
		UE ohne allergische Reaktion	X^S

X: Endpunkt wurde erhoben; X^1: primärer Endpunkt; X^2: sekundärer Endpunkt; X^3: pharmakodynamischer Endpunkt, nur in Modul 2 dargestellt;
X^S: Sicherheitsendpunkt; X^P: post-hoc berechneter Endpunkt.

DBPCFC: engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; mg: Milligramm; MTD: Maximal Tolerierte Dosis; PT: engl. Preferred Term; SOC: engl. System Organ Class;
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; UE: unerwünschtes Ereignis.

4.3.1.3.1 Desensibilisierung gegen Erdnuss – 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

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.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Desensibilisierung gegen Erdnuss

Studie	Operationalisierung
ARC005	**Datenerhebung** Die Desensibilisierung gegenüber Erdnuss wurde in der zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studie mittels einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Nahrungsmittelprovokation (engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge, DBPCFC), untersucht. Eine DBPCFC ist der etablierte Goldstandard zur Simulation einer versehentlichen Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen und wurde zuvor vom CHMP und dem G-BA als ein solches Modell zur Beurteilung der klinischen Reaktion des Probanden akzeptiert (33, 34, 61). Die Desensibilisierung gegen Erdnuss wurde in der Studie ARC005 (POSEIDON) anhand der folgenden Dosierungsschwellen untersucht: • Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (2043 mg kumulativ) in der Exit-DBPCFC; • Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein (1043 mg kumulativ) in der Exit-DBPCFC; • Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein (443 mg kumulativ) in der Exit-DBPCFC; • Tolerieren von 2000 mg Erdnussprotein (4043 mg kumulativ) in der Exit-DBPCFC; • Veränderung der maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein in der DBPCFC. Vor der DBPCFC wurden die Probanden der Studie ARC005 (POSEIDON) auf eine Exazerbation von Asthma und chronischer atopischer Erkrankungen untersucht. Antihistaminika und andere Medikamente, die die Beurteilung einer allergischen Reaktion beeinträchtigen könnten, mussten vor der DBPCFC für etwa fünf Halbwertszeiten der Medikamente abgesetzt werden. Die DBPCFC wurden unter ärztlicher Aufsicht am Studienzentrum durchgeführt und folgten festgelegten Kriterien, wobei Notfallmedikation und geschultes Personal sofort verfügbar waren. Eine DBPCFC umfasste zwei Provokationstests: An einem Tag wurde das zu testende Nahrungsmittel und an einem anderen Tag Placebo verwendet. Dabei wurde der Proband auf das Tolerieren konsekutiver Einzeldosen bei der Screening-DBPCFC von 1, 3, 10, 30, 100 und 300 mg und bei der Exit-DBPCFC von 3, 10, 30, 100, 300, 600, 1000 und 2000 mg Erdnussprotein (oder Placebo) gemäß modifizierter PRACTical ALLergy (PRACTALL, Verbund EAACI und AAAAI) Leitlinien getestet (42). Einzeldosen Erdnussprotein und Placebo wurden von einem unabhängigen Präparator mit einem Trägernahrungsmittel vermischt und zwecks Verblindung mit künstlichen Geschmacksstoffen maskiert. Die Einzeldosen wurden nacheinander in 20- bis 30-minütigen Abständen verabreicht bis zu einer einzelnen höchsten Provokationsdosis von 300 mg bei der Screening-DBPCFC (444 mg kumulativ) und 2000 mg bei der Exit-DBPCFC (4043 mg kumulativ) getestet. Die Erdnuss- und Placebo-DBPCFC wurden an verschiedenen Tagen (innerhalb von 7 Tagen) durchgeführt und in zufälliger Reihenfolge angeordnet. Die Vitalparameter wurden vor jeder DBPCFC-Dosis gemessen; wenn das Intervall zwischen den DBPCFC-Dosen verlängert war, wurden die Vitalparameter in 15- bis 20-minütigen Abständen nach der Dosis gemessen. Dosislimitierende Symptome wurden während der DBPCFC vom Studienarzt beurteilt, welcher für die Behandlungszuweisung verblindet war. Der Proband wurde für mindestens 2 Stunden nach Verabreichung der letzten Dosis nachbeobachtet. Der Beobachtungszeitraum wurde um mindestens 1 Stunde nach Symptombehebung bei Probanden mit leichten Symptomen, mindestens 2 Stunden bei mittleren Symptomen und mindestens 3 Stunden bei schweren Symptomen verlängert. Am Tag nach der DBPCFC kontaktierte die Studienbetreuer des Studienzentrums die Eltern der Probanden

telefonisch, um nachzufragen, ob unerwünschte Ereignisse (einschließlich Symptome) aufgetreten waren, nachdem der Proband das Studienzentrum verlassen hatte.

Die Datenerhebung für den Endpunkt Desensibilisierung gegen Erdnuss erfolgte in der Studie ARC005 (POSEIDON) analog zu den Studien von AR101 für 4-17-jährige Probanden mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie, die vom G-BA im Kontext einer vorherigen Nutzenbewertung für AR101 in diesem Anwendungsgebiet bereits bewertet wurde (23-25).

Datenanalyse

Tolerieren von Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC

Die Gesamtzahl der Probanden und die Anzahl der Probanden mit auswertbarem Ansprechen (d. h., die eine Exit-DBPCFC hatten) sowie die Anzahl und der Prozentsatz der Responder (die die oben angegebenen Dosen tolerierten) wurden nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Probanden mit fehlenden Werten bei der Exit-DBPCFC wurde der jeweilige Wert aus der Screening-DBPCFC zugewiesen (engl. Last Observation Carried Forward, LOCF).

Mittels logistischer Regression wurden das Odds Ratio (OR), das entsprechende 95 %ige Wald-Konfidenzintervall (KI) und der p-Wert geschätzt, wobei die Placebo-Gruppe als Referenzbehandlung festgelegt wurde. Das Modell wurde mit den unabhängigen Variablen Behandlung und Region angepasst und schätzte die Wahrscheinlichkeit, dass die angegebene Dosis toleriert wurde, d. h. ORs >1 sprechen für einen Vorteil einer Behandlung mit AR101.

Die log-binomiale Regression wurde zur Schätzung des Relativen Risikos (RR), des entsprechenden 95 %igen Wald-KI und der p-Werte verwendet, wobei Placebo als Referenzgruppe diente. Das Modell wurde mit den unabhängigen Variablen Behandlung und Region angepasst.

Zur Schätzung der Risikodifferenz (RD), des entsprechenden 95 %igen Wald-KI und des p-Wertes wurde eine binomiale Regression verwendet, wobei Placebo als Referenzgruppe diente. Das Modell wurde mit den unabhängigen Variablen Behandlung und Region angepasst. Risikobasierte Modelle bezogen sich auf das „Risiko“, ein Responder zu sein, der die angegebene Dosis tolerierte, da solche RR >1 und RD > 0 für einen Vorteil der Behandlung mit AR101 sprechen.

Sofern es in einer Behandlungsgruppe keine oder 100 % Ereignisse gab, wurde eine Kontinuitätskorrektur vorgenommen, indem zu allen vier Zellen der entsprechenden 2x2-Tabelle (Behandlungsgruppe nach Ereignis) 0,5 addiert wurde. Die entsprechenden Modelle wurden ohne Anpassung für die Region erneut durchgeführt.

Im Falle von Ereignissen, die nicht Null oder nicht 100 % in beiden Behandlungsarmen waren, wurde das Modell (mit Anpassung für die Region) erneut ohne Anpassung für die Region durchgeführt, wenn es nicht konvergierte.

Veränderung der maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein in der DBPCFC

Die Veränderung der maximal tolerierten Dosis (MTD) Erdnussprotein in der DBPCFC wurde auf der $\log_{10}$-Skala analysiert. Die ANCOVA wurde verwendet, um den mittleren Unterschied in der Veränderung der MTD zwischen den Behandlungsgruppen gegenüber dem Wert zur Baseline, das entsprechende Wald 95 %-KI und den p-Wert auf der $\log_{10}$-Skala zu schätzen. Das Modell wurde mit den unabhängigen Variablen Behandlungsgruppe, Region und $\log_{10}$(MTD) bei der Screening-DBPCFC angepasst. Die Placebo-Gruppe wurde als Referenzbehandlung festgelegt, da solche Mittelwertunterschiede >0 für einen Vorteil der Behandlung mit AR101 sprechen. Der Mittelwert und die SD der $\log_{10}$-Dosen wurden nach Behandlungsgruppe zusammen mit der mittleren Differenz der $\log_{10}$-Dosen zwischen den Behandlungsgruppen und dem entsprechenden 95 %-KI dargestellt. Die mittlere Differenz und das 95 %-KI wurden anschließend für die Berichterstattung in ihre ursprüngliche Skala zurücktransformiert.

Das Hedges‘ g der standardisierten mittleren Differenz wurde auf der Grundlage der geschätzten mittleren Differenz und der gepoolten Rest-SD aus dem ANCOVA-Modell auf der $\log_{10}$-Skala berechnet.

ANCOVA: engl. Analysis of Covariance; DBPCFC: engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; CHMP: engl. Committee for Medicinal Products for Human Use; KI: Konfidenzintervall; LOCF: engl. Last

Observation Carried Forward; MTD: maximal tolerierte Dosis; OR: Odds Ratio; SD: engl. Standard Deviation; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.

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 4-24: 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**
ARC005	niedrig	ja	ja	ja	ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ARC005 (POSEIDON) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes Desensibilisierung gegen Erdnuss wurde mittels Verblindung ausgeschlossen.

Der Endpunkt wurde mittels DBPCFC erfasst, dem Goldstandard zur Simulation einer versehentlichen Nahrungsmittelexposition. Der Proband, die Eltern, Studienbetreuer und der Studienarzt waren verblindet. Nach Einnahme der jeweiligen Dosis wurden auftretende Symptome vom Studienarzt beurteilt, der nicht direkt an der Überwachung der Dosierung der Studienmedikation oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war. Die Screening- und Exit-DBPCFC eines Probanden sollten, falls möglich, vom selben verblindeten Studienarzt überwacht werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert und berichtet wurden. Probanden mit fehlenden Werten bei der Exit-DBPCFC wurde der jeweilige Wert aus der Screening-DBPCFC zugewiesen (engl. Last Observation Carried Forward, LOCF). Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die eine Verzerrung der Ergebnisse vermuten lassen. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Desensibilisierung gegen Erdnuss für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Maximal tolerierte Dosis in der DBPCFC

Tabelle 4-25: Maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der DBPCFC zur Baseline (Screening) und am Ende (Exit) der Studie ARC005 (POSEIDON)

	Screening-DBPCFC		**Exit-DBPCFC**	
MTD (mg)	**AR101 n (%)**	**Placebo n (%)**	**AR101 n (%)**	**Placebo n (%)**
1	1 (1,0)	1 (2,1)	0	2 (4,2)
3	13 (13,3)	8 (16,7)	2 (2,0)	7 (14,6)
10	17 (17,3)	10 (20,8)	6 (6,1)	5 (10,4)
30	32 (32,7)	17 (35,4)	6 (6,1)	12 (25,0)
100	35 (35,7)	12 (25,0)	6 (6,1)	11 (22,9)
300	0	0	6 (6,1)	8 (16,7)
600	–	–	5 (5,1)	1 (2,1)
1000	–	–	7 (7,1)	1 (2,1)
2000	–	–	60 (61,2)	1 (2,1)
Probanden ohne DBPCFC	0	0	0	0
Summe	98	48	98	48

Probanden ohne Exit-DBPCFC wurde die während der Screening-DBPCFC maximal tolerierte Dosis zugewiesen (LOCF).

DBPCFC: engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward; MTD: Maximal tolerierte Dosis; mg: Milligramm; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis.

Die Tabelle 4-25 zeigt auf, welche Menge Erdnussprotein (in mg) Probanden in der Screening-DBPCFC zu Beginn und in der Exit-DBPCFC am Ende der Studie ARC005 (POSEIDON) tolerierten. Gemäß Einschlusskriterium traten während der Screening-DBPCFC bei allen Probanden bei oder unterhalb einer Dosis von 300 mg Erdnussprotein dosislimitierende Symptome auf (= nicht toleriert). In der Screening-DBPCFC tolerierten 35,7 % der anschließend in den AR101-Arm randomisierten Probanden eine Dosis von 100 mg Erdnussprotein, 32,7 % der Probanden tolerierten 30 mg Erdnussprotein, 17,3 % 10 mg, 13,3 % 3 mg und 1,0 % der Probanden tolerierten 1 mg des Erdnussproteins. In der Placebo-Gruppe zeigten sich vergleichbare Werte: 25,0 % der nach dem Screening in den Placebo-Arm randomisierten Probanden konnten eine Dosis von 100 mg tolerieren, 35,4 % der Probanden tolerierten 30 mg, 20,8 % 10 mg, 16,7 % 3 mg und 2,1 % 1 mg des Erdnussproteins in der Screening-DBPCFC.

Zu Beginn der Studie tolerierte entsprechend der Einschlusskriterien keiner der randomisierten Probanden in beiden Studienarmen 300 mg Erdnussprotein. Demgegenüber lag der Anteil der Probanden des AR101-Arms, welcher in der Exit-DBPCFC 2000 mg Erdnussprotein tolerierte, bei 61,2 %. Darüber hinaus tolerierten weitere 7,1 % der Probanden im AR101-Arm 1000 mg und 5,1 % der Probanden 600 mg Erdnussprotein. Mengen von 300 mg, 100 mg, 30 mg und 10 mg wurden jeweils von 6,1 % der Probanden unter AR101 toleriert und lediglich 2,0 % tolerierten nur 1 mg. Der Anteil an Probanden im Placebo-Arm, welche bei der Exit-DBPCFC größere Mengen Erdnussprotein tolerieren konnten, war hingegen im Vergleich dazu eher klein: Lediglich 2,1 % der Probanden tolerierten jeweils 2000 mg, 1000 mg und 600 mg Erdnussprotein, während eine Menge von 300 mg von 16,7 % und 100 mg von 22,9 % der Probanden toleriert wurde. Ein Viertel (25 %) der Probanden im Placebo-Arm tolerierten bei der Exit-DBPCFC 30 mg, 10 mg wurde von 10,4 % der Probanden toleriert. Die Menge von 3 mg wurde von 14,6 % der Probanden und 1 mg von 4,2 % der Probanden toleriert. Im Folgenden wird auf die relevantesten Level der Desensibilisierung detailliert eingegangen.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Desensibilisierung gegen Erdnuss aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AR101 N=98	**Placebo N=48**	**RR [a] [95 %-KI] p-Wert**	**OR [b] [95 %-KI] p-Wert**	**RD [c] [95 %-KI] p-Wert**
n (%)	**n (%)**			
Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein				
67 (68,4)	2 (4,2)	16,420 [4,200; 64,190] <0,0001	49,839 [11,359; 218,686] <0,0001	0,642 [0,534; 0,750] <0,0001
Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein				
72 (73,5)	3 (6,3)	11,797 [3,919; 35,508] <0,0001	41,929 [11,965; 146,936] <0,0001	0,674 [0,562; 0,785] <0,0001
Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein				
78 (79,6)	11 (22,9)	3,481 [2,053; 5,904] <0,0001	13,197 [5,725; 30,421] <0,0001	0,566 [0,423; 0,709] <0,0001
Tolerieren von 2000 mg Erdnussprotein				
60 (61,2)	1 (2,1)	29,479 [4,212; 206,315] 0,0007	74,763 [9,889; 565,223] <0,0001	0,591 [0,487; 0,696] <0,0001

Probanden ohne Exit-DBPCFC wurde die während der Screening-DBPCFC maximal tolerierte Dosis zugewiesen (LOCF).

a: Log-binomiale Regression mit der Variable Behandlung.

b: Logistische Regression mit der Variable Behandlung.

c: Binomiale Regression mit der Variable Behandlung.

Placebo wurde als Referenzgruppe für OR, RR und RD herangezogen.

DBPCFC: engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; KI: Konfidenzintervall; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

In Tabelle 4-26 sind die Ergebnisse zum Tolerieren von 1000 mg, 600 mg, 300 mg und 2000 mg Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC am Ende der Studie ARC005 (POSEIDON) dargestellt. Zu Beginn der Studie tolerierte kein Proband in beiden Studienarmen die Dosis von 300 mg Erdnussprotein (siehe Tabelle 4-25).

Über den Verlauf der Studie wurde die Reaktionsschwelle unter der Behandlung mit AR101 deutlich erhöht, sodass bei der Exit-DBPCFC mehr als zwei Drittel (68,4 %) der Probanden 1000 mg Erdnussprotein tolerierten. Demgegenüber lag dieser Anteil bei Probanden unter Placebo zu Studienende bei lediglich 4,2 %. Daraus ergab sich im Vergleich beider Studienarme ein Relatives Risiko (RR) von 16,420 (95 %-KI = [4,200; 64,190]; p-Wert <0,0001), was einen statistisch signifikanten Vorteil von AR101 im Vergleich zu Placebo ergab. Auch bei einer Provokationsdosis von 600 mg lag ein statistisch signifikanter Vorteil von AR101 gegenüber Placebo vor, da 73,5 % der Probanden im AR101-Arm und 6,3 % der Probanden im Placebo-Arm diese Erdnussmenge tolerierten. Das entsprechende RR lag bei 11,797 (95 %-KI = [3,919; 35,508]; p-Wert <0,0001). Der Anteil von Probanden, die bei der Exit-DBPCFC 300 mg Erdnussprotein tolerierten, lag im AR101-Arm bei 79,6 % und im Placebo-Arm bei 22,9 %, woraus sich ein RR von 3,481 (95 %-KI = [2,053; 5,904]; p-Wert <0,0001) errechnen ließ und einen statistisch signifikanten Vorteil von AR101 anzeigte. Bei der höchsten getesteten Menge von 2000 mg Erdnussprotein zeigten fast zwei Drittel (61,2 %) der Probanden im AR101-Arm eine gesteigerte Reaktionsschwelle, während dies nur bei 2,1 % der Probanden im Placebo-Arm der Fall war. Der statistisch signifikante Vorteil wurde anhand eines RR von 29,479 (95 %-KI = [4,212; 206,315]; p-Wert = 0,0007) deutlich.

Veränderung der maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein in der DBPCFC

Tabelle 4-27: Veränderung gegenüber dem Wert zur Baseline bei der maximal tolerierten Dosis (MTD) Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC

	AR101 **N=98**	**Placebo** **N=48**
Steigerung der MTD von der Screening- zur Exit-DBPCFC [a]		
Keine Steigerung oder Verringerung, n (%)	16 (16,3)	24 (50,0)
3-fach, n (%)	2 (2,0)	6 (12,5)
3,33-fold increase, n (%)	2 (2,0)	6 (12,5)
6-fold increase, n (%)	2 (2,0)	0
10-fold increase, n (%)	6 (6,1)	4 (8,3)
20-fold increase, n (%)	26 (26,5)	0
30-fold increase, n (%)	2 (2,0)	1 (2,1)
33,33-fold increase, n (%)	2 (2,0)	3 (6,3)
66,67-fold increase, n (%)	21 (21,4)	1 (2,1)
100-fold increase, n (%)	2 (2,0)	1 (2,1)
200-fold increase, n (%)	9 (9,2)	1 (2,1)
300-fold increase, n (%)	0,00	1 (2,1)
333,33-fold increase, n (%)	1 (1,0)	0
666,67-fold increase, n (%)	6 (6,1)	0
2000-fold increase, n (%)	1 (1,0)	0
Veränderung der MTD von der Screening- zur Exit-DBPCFC in der log_{10} Skala [a]		
Mittelwert (SD)	1,38 (0,821)	0,29 (0,970)
Median Q1; Q3	1,30 1,00; 1,82	0,24 0,00; 0,76
Min; max	0,00; 3,30	-2,00; 2,48
LS-Mittelwertverhältnis [b] (Exit/Screening) [95 %-KI]	25,41 [17,67; 36,53]	1,69 [1,01; 2,85]
LS-Mittelwertverhältnis [b] (AR101/Placebo) [95 %-KI] p-Wert	15,01 [7,98; 28,25] <0,0001	
Hedges' g [c] [95 %-KI]	1,493 [1,106; 1,880]	

	AR101 N=98	Placebo N=48
Probanden ohne Exit-DBPCFC wurde die während der Screening-DBPCFC maximal tolerierte Dosis zugewiesen (LOCF). a: Probanden, die keine Dosis vertrugen, wurde eine einzelne maximal tolerierte Dosis von 0,3 mg zur Berechnung des fold-change und der log_{10}-Werte zugewiesen. b: ANCOVA-Modell für die Veränderung der MTD von der Screening- bis Exit-DBPCFC (Log_{10} mg) mit Behandlung und geografischer Region als kategoriale Kovariate und MTD während der Screening-DBPCFC (Log_{10} mg) als kontinuierliche Kovariate. Das geometrische LS-Mittelwertverhältnis wurde durch Berechnung des Antilogs der log_{10}-Mittelwertdifferenzen in die ursprüngliche Skala umgerechnet. c: post-hoc berechnet Der p-Wert wird nur zu Informationszwecken angezeigt. ANCOVA: engl. ANalysis of COVAriance; DBPCFC: engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; KI: Konfidenzintervall; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward; LS: engl. Least Square; Max: Maximum; Min: Minimum; MTD: Maximal tolerierte Dosis; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis; SD: Standardabweichung.		

Die Tabelle 4-27 stellt die Veränderung der maximal tolerierten Dosis gegenüber dem Wert der Screening-DBPCFC dar. Kein Proband aus beiden Behandlungsgruppen tolerierte zu Beginn der Studie 300 mg Erdnussprotein (siehe Tabelle 4-25).

Mit 26 Probanden (26,5 %) erreichte der größte Anteil im AR101-Arm eine 20-fache Steigerung ihrer maximal tolerierten Dosis (MTD) und weitere 21 Probanden (21,4 %) erreichten gar eine 66,67-fache Steigerung der MTD von der Screening- bis zur Exit-DBPCFC. Einige Probanden konnten im Verlauf der Studie keine Steigerung ihrer MTD erreichen. Hier sind in der ITT-Population allerdings auch die Probanden miteingeschlossen, die keine Exit-DBPCFC durchliefen und denen daher formal mittels konservativer Imputation ihre maximal tolerierte Dosis aus der Screening-DBPCFC zugewiesen wurde (engl. Last Observation Carried Forward, LOCF). In der AR101-Gruppe konnten 24 Probanden (16,3 %) ihre MTD nicht steigern, davon durchliefen allerdings 15 Probanden keine Exit-DBPCFC und erhielten per Definition ihre MTD aus der Screening-DBPCFC (19). In der Placebo-Gruppe konnte hingegen die Hälfte der Probanden (50 %; n = 24) ihre MTD gegenüber der Screening-DBPCFC nicht steigern. Von den Probanden unter Placebo durchliefen 3 Probanden keine Exit-DBPCFC und erhielten mittels Imputation ihre MTD aus der Screening-DBPCFC.

Die mittlere Veränderung der maximal tolerierten Dosis des Erdnussproteins von der Screening- bis zur Exit-DBPCFC (im log_{10}-Maßstab) betrug 1,38 (SD = 0,821) für die AR101-Gruppe und 0,29 (SD = 0,970) für die Placebo-Gruppe. Das mittlere Verhältnis der Veränderung der geometrischen kleinsten Quadrate (LS) in der maximal tolerierten Dosis (Behandlungseffekt Exit/Screening-DBPCFC) betrug 25,41 (95 %-KI = [17,67; 36,53]) für den AR101-Arm und 1,69 (95 %-KI = [1,01; 2,85]) für den Placebo-Arm. Das geometrische LS-Mittelwertverhältnis (AR101/Placebo) der Veränderung der maximal tolerierten Dosis von der Screening- bis zur Exit-DBPCFC betrug im Vergleich beider Studienarme 15,01 (95 %-KI = [7,98; 28,25]); p <0,0001). Das entsprechende Hedges‘ g lag bei 1,493 (95 %-KI = [1,106;

1,880]). Dies entspricht demnach einem durch AR101 vermittelten signifikanten und bedeutsamen Behandlungseffekt für die betroffenen Kleinkinder.

Zusammenfassung des Endpunkts Desensibilisierung gegen Erdnuss

Kleinkinder mit Erdnussallergie und ihre Eltern leiden unter einer hohen Krankheitslast durch potenziell lebensbedrohliche allergische Reaktionen, die bei Einnahme von lediglich marginalen Mengen Erdnussprotein (< 5 mg) ausgelöst werden können (17, 44, 76). Dies bedeutet insbesondere im Fall von Kleinkindern für die Eltern eine besondere Belastung durch die Angst um die Gesundheit ihrer Kinder. Diese Form der Expositionen mit Erdnuss treten bei Patienten mit Erdnussallergie in Deutschland trotz strikter Erdnusskarenz auf und führen u.a. zu schweren anaphylaktischen Reaktionen (13, 45). Dabei ist der Schweregrad der durch Erdnuss hervorgerufenen allergischen Symptome grundsätzlich nicht vorhersehbar und kann dadurch häufig zu Angstzuständen und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Ein zentrales Therapieziel für Erdnussallergiker ist daher die klinisch relevante Anhebung der Reaktionsschwelle, um das Risiko einer schweren allergischen Reaktion nach versehentlicher Exposition im alltäglichen Leben nachhaltig zu verringern. Eine derartige substanzielle und patientenrelevante Steigerung der Reaktionsschwelle konnte in der pivotalen randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase 3-Studie ARC005 (POSEIDON) erreicht werden.

Die Therapie mit AR101 konnte bei Probanden im Verumarm über den Studienverlauf der ARC005-Studie (POSEIDON) eine im Vergleich zu Placebo deutlich gesteigerte Reaktionsschwelle gegenüber Erdnussprotein in für Probanden relevantem Ausmaß erreichen. Die Menge von 2000 mg Erdnuss, welche zum Studienende von 61,2 % der Probanden im AR101- und von nur 2,1 % der Probanden im Placebo-Arm toleriert wurde, entspricht etwa 6 Erdnüssen und damit einer Menge, welche deutlich über der einer versehentlichen Erdnussexposition unter Realbedingungen liegt. Somit konnte der bedeutsame und zweckmäßige Behandlungseffekt einer Desensibilisierung gegen Erdnuss eindrucksvoll demonstriert werden. AR101 ermöglicht damit erstmals für Kinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren eine kausale Therapie der Erdnussallergie, die durch Erreichen einer bedeutsamen Desensibilisierung gegen Erdnuss allergische Reaktionen nach versehentlicher Exposition nachweisbar verringert und so durch die erstmalig gewonnene Kontrolle den Probanden und Angehörigen 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.

Nicht zutreffend.

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.

4.3.1.3.2 Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit

Studie	Operationalisierung
ARC005	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 Abschnitt 4.3.1.3.1). **Maximale Symptomschwere in der Exit-DBPCFC, in allen getesteten Dosen bis einschließlich 1000 mg** In der Exit-DBPCFC wurde jeder Proband auf das Tolerieren konsekutiver Einzeldosen Erdnussprotein oder Placebo gemäß modifizierter PRACTical ALLergy (PRACTALL, Verbund EAACI und AAAAI) Leitlinien getestet (42): 3, 10, 30, 100, 300, 600, 1000 und 2000 mg. Die DBPCFC wurde beendet, wenn eine Dosis als nicht toleriert eingeschätzt wurde. Dabei wurde zusätzlich zur Einschätzung der Reaktionsschwelle der Probanden bezüglich Erdnussprotein, die Symptomschwere mittels PRACTALL Leitlinien erfasst (42): 0-Keine, 1-Leicht, 2-Moderat, 3-Schwer oder höher. Auf Basis der jeweils höchsten Schwere der UE wurde darüber hinaus für jede Dosierung sowie für die gesamte DBPCFC eine gesamte maximale Symptomschwere ermittelt, die dem höchsten Schweregrad eines Symptoms entsprach. Unabhängig von der Höhe der Provokationsdosis in der DBPCFC wurde pro Proband die Symptomschwere bei der maximal tolerierten Dosis (= maximale Symptomschwere) während der Exit-DBPCFC erhoben und zwischen den Behandlungsarmen verglichen. Die maximale Symptomschwere in der Exit-DBPCFC wurde somit unabhängig von der erreichten maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein und unabhängig von dem Schweregrad der Symptome während der Screening-DBPCFC dargestellt. Für diese Analyse wurde der Anteil an Probanden, • die schwere (oder höhere) Symptome und • die moderate oder schwere (oder höhere) Symptome aufweisen analysiert. Für Probanden, für die keine Exit-DBPCFC vorlag, wurden die Werte der Screening-DBPCFC verwendet (engl. Last Observation Carried Forward, LOCF). **Datenanalyse** Die Gesamtzahl der Probanden und die Anzahl der Probanden mit auswertbarem Ansprechen (d. h., die eine Exit-DBPCFC hatten) sowie die Anzahl und der Prozentsatz der Responder (die die oben angegebenen Dosen tolerierten) wurden nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Mittels logistischer Regression wurden das Odds Ratio (OR), das entsprechende 95%ige Wald-Konfidenzintervall (KI) und der p-Wert geschätzt, wobei die Placebo-Gruppe als Referenzbehandlung festgelegt wurde. Das Modell wurde mit den unabhängigen Variablen Behandlung und Region angepasst und schätzte die Wahrscheinlichkeit, dass die angegebene Dosis toleriert wurde, d. h. ORs >1 sprechen für einen Vorteil einer Behandlung mit AR101.

	Die log-binomiale Regression wurde zur Schätzung des Relativen Risikos (RR), des entsprechenden 95 %igen Wald-KI und der p-Werte verwendet, wobei Placebo als Referenzgruppe diente. Das Modell wurde mit den unabhängigen Variablen Behandlung und Region angepasst. Zur Schätzung der Risikodifferenz (RD), des entsprechenden 95 %igen Wald-KI und des p-Wertes wurde eine binomiale Regression verwendet, wobei Placebo als Referenzgruppe diente. Das Modell wurde mit den unabhängigen Variablen Behandlung und Region angepasst. Risikobasierte Modelle bezogen sich auf das „Risiko“, ein Responder zu sein, der die angegebene Dosis tolerierte, da solche RR >1 und RD > 0 für einen Vorteil der Behandlung mit AR101 sprechen. Sofern es in einer Behandlungsgruppe keine oder 100 % Ereignisse gab, wurde eine Kontinuitätskorrektur vorgenommen, indem zu allen vier Zellen der entsprechenden 2x2-Tabelle (Behandlungsgruppe nach Ereignis) 0,5 addiert wurde. Die entsprechenden Modelle wurden ohne Anpassung für die Region erneut durchgeführt. Im Falle von Ereignissen, die nicht Null oder nicht 100 % in beiden Behandlungsarmen waren, wurde das Modell (mit Anpassung für die Region) erneut ohne Anpassung für die Region durchgeführt, wenn es nicht konvergierte.
DBPCFC engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.	

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit 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**
ARC005	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ARC005 (POSEIDON) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, und Placebo-kontrollierte Phase 3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit wurde mittels Verblindung ausgeschlossen.

Der Endpunkt wurde mittels DBPCFC, dem Goldstandard zur Simulation einer versehentlichen Nahrungsmittelexposition, erfasst. Der Proband, die Eltern, Studienbetreuer und der Studienarzt waren verblindet. Nach Einnahme der jeweiligen Dosis wurden auftretende Symptome verblindeten Studienarzt beurteilt, der nicht direkt an der Überwachung der Dosierung der Studienmedikation oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war. Die Screening- und Exit-DBPCFC eines Probanden sollten, falls möglich, vom selben verblindeten Studienarzt überwacht werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert und berichtet wurden. Für Probanden mit fehlenden Werten bei der Exit-DBPCFC wurde der jeweilige Wert aus der Screening-DBPCFC herangezogen (engl. Last Observation Carried Forward, LOCF). Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die eine Verzerrung der Ergebnisse vermuten lassen. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Reduktion der Symptomschwere 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

Tabelle 4-30: Anteil an Probanden mit Symptomen abhängig vom maximalen Schweregrad (moderat oder höher bzw. schwer oder höher) bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-DBPCFC der Studie ARC005 (POSEIDON)

AR101 N=98	Placebo N=48	RR [a] [95%-KI] p-Wert	OR [b] [95%-KI] p-Wert	RD [c] [95%-KI] p-Wert
n (%)	n (%)			
Symptomschwere ≥ moderat (Grad ≥2)				
15 (15,3)	23 (47,9)	0,318 [0,183; 0,551] <0,0001	0,196 [0,089; 0,433] <0,0001	-0,326 [-0,484; -0,167] <0,0001
Symptomschwere schwer (Grad ≥3)				
2 (2,0)	2 (4,2)	0,488 [0,071; 3,357] 0,4658	0,477 [0,065; 3,498] 0,4665	-0,021 [-0,084; 0,042] 0,5140

a: Log-binomiale Regression mit der Variable Behandlung.
b: Logistische Regression mit der Variable Behandlung.
c: Binomiale Regression mit der Variable Behandlung.
Placebo wurde als Referenzgruppe für OR, RR und RD herangezogen.
DBPCFC: engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

In Tabelle 4-30 sind die Ergebnisse für den Anteil der Probanden mit Symptomen (mindestens moderater bzw. mindestens schwerer maximaler Schweregrad) bei allen Dosen (1000 mg oder weniger) in der Exit-DBPCFC der Studie ARC005 (POSEIDON) dargestellt.

In der Screening-DBPCFC zu Beginn der Studie wurden bei allen Probanden dosislimitierende, d. h. vor allem moderate und schwere Symptome festgestellt. Am Ende der Studie zeigten in der Exit-DBPCFC bei einer Dosis von bis einschließlich 1000 mg Erdnussprotein 15,3 % der Probanden in der AR101-Gruppe eine Symptomschwere von mindestens moderat, während in der Placebo-Gruppe 47,9 % der Probanden eine mindestens moderate Symptomschwere aufwiesen. Das Relative Risiko (RR) für den Vergleich beider Behandlungsgruppen betrug 0,318 (95 %-KI = [0,183; 0,551]; p = 0,0001) und zeigte so einen statistisch signifikanten Vorteil von AR101 an.

In der AR101-Gruppe zeigten während der Exit-DBPCFC zudem 2,0 % der Probanden eine mindestens schwere Symptomschwere, während in der Placebo-Gruppe 4,2 % der Probanden eine Symptomschwere von mindestens schwer aufwiesen. Das RR für den Vergleich von AR101- und Placebo-Behandlung bezüglich Symptome von schwerer oder höherer Symptomschwere betrug 0,488 (95 %-KI = [0,071; 3,357]; p = 0,4658).

Erreichen von Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Endpunkt Erreichen von Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition in der Exit-DBPCFC der Studie ARC005 (POSEIDON)

AR101 N=98	Placebo N=48	RR [a] [95%-KI] p-Wert	OR [b] [95%-KI] p-Wert	RD [c] [95%-KI] p-Wert
n (%)	n (%)			
Symptomfreiheit bei der Exit-DBPCFC bei allen Dosen bis 1000 mg				
59 (60,2)	2 (4,2)	14,515 [3,705; 56,869] 0,0001	36,192 [8,247; 158,827] <0,0001	0,556 [0,440; 0,672] <0,0001
Symptomfreiheit bei der Exit-DBPCFC bei allen Dosen bis 2000 mg				
50 (51,0)	2 (4,2)	12,315 [3,131; 48,445] 0,0003	24,794 [5,670; 108,423] <0,0001	0,463 [0,346; 0,581] <0,0001

a: Log-binomiale Regression mit der Variable Behandlung.
b: Logistische Regression mit der Variable Behandlung.
c: Binomiale Regression mit der Variable Behandlung.
Placebo wurde als Referenzgruppe für OR, RR und RD herangezogen.
DBPCFC: engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

In Tabelle 4-31 sind die Ergebnisse für den Endpunkt Erreichen von Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition aus der Studie ARC005 (POSEIDON) mit dem zu bewertenden Arzneimittel AR101 im Vergleich zum Placebo-Arm dargestellt.

In der AR101-Gruppe zeigten 60,2 % der Probanden in der Exit-DBPCFC bei allen Dosen bis 1000 mg keine Symptome – sprich erreichten „Symptomfreiheit“. In der Placebo-Gruppe wurde hingegen bei nur 4,2 % der Probanden Symptomfreiheit festgestellt. Beim Vergleich der beiden Behandlungsgruppen ergab sich damit im Relativen Risiko (RR) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit AR101 (RR = 14,515; 95 %-KI = [3,705; 56,869]; p = 0,0001).

Auch bei der doppelten Dosis von bis zu 2000 mg war ein ähnlicher Unterschied erkennbar. So zeigten etwa die Hälfte (51,0 %) der Probanden unter AR101 bei der Exit-DBPCFC keine Symptome („Symptomfreiheit“), während der Anteil von Probanden unter Placebo erneut bei 4,2 % lag. Beim Vergleich von Interventions- und Placebo-Arm zeigte sich weiterhin der statistisch signifikante Vorteil von AR101 gegenüber Placebo (RR = 12,315; 95 %-KI = [3,131; 48,445]; p = 0,0003).

Tabelle 4-32: Erreichen von Symptomfreiheit bei allen Dosen bis 1000 mg, aufgeteilt nach Systemorganklassen, in der Exit-DBPCFC der Studie ARC005 (POSEIDON)

AR101 N=98	Placebo N=48	RR [a] [95%-KI] p-Wert	OR [b] [95%-KI] p-Wert	RD [c] [95%-KI] p-Wert
n (%)	n (%)			
Respiratorische Symptome (engl. respiratory symptoms)				
77 (78,6)	34 (70,8)	1,116 [0,907; 1,372] 0,3011	1,519 [0,690; 3,347] 0,2995	0,081 [-0,070; 0,232] 0,2955
Symptome des Gastrointestinaltrakts (engl. gastrointestinal symptoms)				
86 (87,8)	27 (56,3)	1,558 [1,204; 2,015] 0,0007	5,886 [2,520; 13,750] <0,0001	0,317 [0,165; 0,469] <0,0001
Kardiovaskuläre / neurologische Symptome (engl. cardiovascular /neurologic symptoms)				
97 (99,0)	48 (100,0)	0,995 [0,958; 1,033] 0,7933	0,670 [0,027; 16,756] 0,8074	-0,005 [-0,042; 0,032] 0,7934
Allergische Reaktionen der Haut (engl. allergic reactions to the skin)				
84 (85,7)	28 (58,3)	1,447 [1,124; 1,862] 0,0042	4,414 [1,945; 10,018] 0,0004	0,267 [0,111; 0,423] 0,0008

a: Log-binomiale Regression mit der Variable Behandlung.
b: Logistische Regression mit der Variable Behandlung.
c: Binomiale Regression mit der Variable Behandlung.
Placebo wurde als Referenzgruppe für OR, RR und RD herangezogen.
DBPCFC: engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Neben der Erhebung der Symptomfreiheit über alle Systemorganklassen hinweg (dargestellt in Tabelle 4-31) wurde die Freiheit von Symptomen in den verschiedenen betroffenen Organklassen erhoben (respiratorische Symptome, Symptome des Gastrointestinaltrakts, kardiovaskuläre und neurologische Symptome sowie allergische Reaktionen der Haut). In Tabelle 4-32 sind diese Ergebnisse der Symptomfreiheit bei allen Dosen bis 1000 mg aufgeteilt nach Systemorganklassen in der Exit-DBPCFC der Studie ARC005 (POSEIDON) dargestellt.

In der AR101-Gruppe zeigten 78,6 % der Probanden keine respiratorischen Symptome. Der Anteil an Probanden ohne respiratorische Symptome in der Placebo-Gruppe war mit 70,8 % vergleichbar. Das entsprechende RR für den Vergleich der Symptomfreiheit in dieser SOC wurde mit 1,116 (95 %-KI = [0,907; 1,372]; p = 0,3011) berechnet und zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied an.

Symptome des Gastrointestinaltrakts wurden ebenfalls bei wenigen Probanden in der Exit-DBPCFC beobachtet. So waren 87,8 % der Probanden unter AR101 ohne Symptome in dieser SOC. Von den Probanden unter Placebo waren nur 56,3 % ohne gastrointestinale Symptome. Für den Vergleich der AR101-Gruppe mit der Placebo-Gruppe betrug das RR für Freiheit in der SOC Symptome des Gastrointestinaltrakts 1,558 (95 %-KI = [1,204; 2,015]; p = 0,0007) und zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von AR101 an.

Im Bereich kardiovaskulärer und neurologischer Symptome traten bei nur einem und bei keinem Probanden im AR101- bzw. Placebo-Arm Symptome auf. Dementsprechend ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in diesem SOC (RR = 0,995; 95 %-KI = [0,958; 1,033]; p = 0,7933).

In der AR101-Gruppe zeigten 85,7 % der Probanden Symptomfreiheit im Bereich allergischer Reaktionen der Haut. In der Placebo-Gruppe waren in dieser SOC 58,3 % der Probanden symptomfrei. Das entsprechende RR für Symptomfreiheit in der SOC allergische Reaktionen der Haut im Vergleich der AR101-Gruppe zur Placebo-Gruppe betrug 1,447 (95 %-KI = [1,124; 1,862]; p = 0,0042). Der statistisch signifikante Unterschied war auch in diesem SOC zugunsten von AR101.

Somit zeigten sich zum Studienende der ARC005 (POSEIDON) in der Exit-DBPCFC für die SOC „Symptome des Gastrointestinaltrakts“ und „Allergische Reaktionen der Haut“ statistisch signifikante Vorteile von AR101 gegenüber Placebo und unterstreichen in spezifischen Bereichen den auch über die SOC hinweg beobachteten Therapieeffekt für Probanden mit Erdnussallergie.

Zusammenfassung des Endpunkts Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit

Derzeit existiert keine effektive Therapie für Kleinkinder mit Erdnussallergie: Der Versorgungsstandard kombiniert lediglich eine strikte Erdnusskarenz und das Vorhalten eines Adrenalin-Autoinjektors durch Eltern zur Behandlung allergischer Reaktionen nach versehentlicher Exposition. Expositionen können trotz strikter Erdnussvermeidung der Betroffenen dennoch auftreten und stellen nicht nur eine Einschränkung der Lebensqualität, sondern auch eine Gefährdung der psychischen und physischen Gesundheit dar. Durch ihre Erdnussallergie leiden Kleinkinder unter potenziell schweren allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnussallergen. Denn die Symptomschwere ist dabei nicht vorhersagbar. So kann bei einem Probanden mit zuletzt leichter Reaktion bei zukünftiger Exposition mit Erdnussspuren eine lebensbedrohliche Symptomatik auftreten. Daher sind (a) die Reduktion der Symptomschwere sowie insbesondere (b) die Freiheit von Symptomen nach versehentlicher Erdnussexposition zentrale Therapieziele, um die Krankheitslast der Betroffenen zu lindern und ihnen und ihren Eltern gleichzeitig auch die Angst vor schwereren Reaktionen zu nehmen.

Die Ergebnisse der ARC005 (POSEIDON) zeigen, dass AR101 im Vergleich zu Placebo bei Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren statistisch signifikant wirksamer ist, um die Symptomschwere bei Probanden mit Erdnussallergie zu reduzieren und bei einem Großteil der Probanden sogar eine Symptomfreiheit nach versehentlicher Erdnussexposition zu erreichen. Damit ermöglicht AR101 mit der nun erfolgten Zulassungserweiterung auch Kleinkindern erstmals den Zugang zu einer kausalen 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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 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 4-33: Operationalisierung des Endpunktes Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC

Studie	Operationalisierung
ARC005	In der Studie ARC005 (POSEIDON) wurde die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC erfasst: Vor Beginn der Behandlung wurde die individuelle Reaktionsschwelle der Probanden mittels Screening-DBPCFC eingeschätzt. Nach Abschluss der Behandlung wurde diese Einschätzung in einer Exit-DBPCFC wiederholt. Die Anzahl und der Prozentsatz der Probanden, für die Adrenalin als Notfallmedikation während der jeweiligen Screening- und Exit-DBPCFC verwendet wurde, wurden nach Art der Provokation (Erdnuss oder Placebo) und Behandlungsgruppe erhoben. Eltern wurde ein Adrenalin-Autoinjektor zur Verfügung gestellt oder verschrieben, sofern keiner vorhanden war. Die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation wurde in der Studie ARC005 (POSEIDON) ebenfalls als UE von besonderem Interesse erhoben (siehe Endpunkt Sicherheit, Abschnitt 4.3.1.3.6). Die Anzahl und der Prozentsatz der Ereignisse basierend auf der Anzahl der Probanden in der Safety-Population, wurden nach Behandlungsgruppen zusammengefasst.
DBPCFC: engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge.	

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 4-34: 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**
ARC005	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ARC005 (POSEIDON) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Phase 3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC wurde mittels Verblindung ausgeschlossen.

Der Endpunkt wurde während der DBPCFC, dem Goldstandard zur Simulation einer versehentlichen Nahrungsmittelexposition, erfasst. Der Proband, die Eltern, Studienbetreuer und der Studienarzt waren verblindet. Nach Einnahme der jeweiligen Dosis wurden auftretende Symptome vom verblindeten Studienarzt beurteilt, der nicht direkt an der Überwachung der Dosierung der Studienmedikation oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war. Die Screening- und Exit-DBPCFC eines Probanden sollten, falls möglich, vom selben verblindeten Studienarzt überwacht werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert und berichtet wurden. Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die eine Verzerrung der Ergebnisse vermuten lassen. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC 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

Tabelle 4-35: Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Screening- und Exit-DBPCFC der Studie ARC005 (POSEIDON)

	Screening-DBPCFC		**Exit-DBPCFC**	
	AR101 N=98	**Placebo N=48**	**AR101 N=98**	**Placebo N=48**
Probanden mit mind. 1 Verwendung von Adrenalin, n (%)	31 (31,6%)	17 (35,4%)	6 (7,2%)	17 (37,8%)
Probanden mit Verwendung von Adrenalin				
1 Verwendung, n (%)	31 (31,6%)	17 (35,4%)	6 (7,2%)	17 (37,8%)
≥2 Verwendungen, n (%)	0	0	0	0

Eine Verwendung von Adrenalin wurde als Verabreichung von 1 oder mehr Adrenalin-Dosen innerhalb eines 2-Stunden-Fensters definiert.

DBPCFC: engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis.

In der Tabelle 4-35 ist der Anteil der Probanden der Studie ARC005 (POSEIDON) dargestellt, welcher in der Screening- und Exit-DBPCFC Adrenalin als Notfallmedikation verabreicht bekam. In der Screening-DBPCFC war der Anteil an Probanden, welche diese Notfallmedikation bekamen, in beiden Studienarmen vergleichbar. So erhielten im AR101-Arm 31,6 % der Probanden und im Placebo-Arm 35,4 % der Probanden während der DBPCFC in der Screening-Phase Adrenalin. Für Probanden, die über den Studienverlauf Placebo erhielten, zeigte der Anteil bei der Exit-DBPCFC mit 37,8 % keine Veränderung zum Studienanfang. Bei Probanden, die während der Studie mit AR101 behandelt wurden, lag der Anteil in der Exit-DBPCFC bei 7,2 % und ist damit gegenüber der Screeningphase erkennbar gesunken.

Die durch AR101 vermittelte Desensibilisierung (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1) war demnach mit einem deutlich geringeren Bedarf an der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in der Exit-DBPCFC assoziiert. Ein geringerer Bedarf an Adrenalin ist mit einer geringeren Belastung der betroffenen Kleinkinder und deren Eltern bzw. Aufsichtspersonen verbunden und stellt 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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.4 Inzidenz allergischer Reaktion nach Exposition mit Erdnussallergenen – 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 Endpunktes Inzidenz allergischer Reaktionen nach Exposition mit Erdnussallergenen

Studie	Operationalisierung
ARC005	Alle Probanden in beiden Behandlungsarmen hielten während der Studie entsprechend der allgemeinen Therapieempfehlung eine strenge Erdnusskarenz. Die Exposition gegenüber Erdnussallergenen war daher eine in der Regel unbeabsichtigte Einnahme von Erdnüssen. Die Inzidenz allergischer Reaktionen nach Exposition mit Erdnussallergenen wurde über den gesamten Studienverlauf erhoben (siehe auch unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) unter Abschnitt 4.3.1.3.6). Alle Ereignisse, die in Zusammenhang mit einer Exposition mit Erdnuss standen, wurden in einem speziellen Fallberichtsformular für Exposition mit Nahrungsmittelallergenen bei jeder Visite festgehalten. Jedes derartige Ereignis, das der Definition eines SUE entsprach, wurde ebenfalls als UE gemeldet. Zusätzlich wurden alle Episoden einer allergischen Reaktion, die mit anderen Nahrungsmitteln als Erdnüssen in Verbindung gebracht wurden, als solche gekennzeichnet. Alle Episoden einer Nahrungsmittelreaktion wurden innerhalb der verschiedenen Behandlungsphasen und hinsichtlich des gesamten Studienzeitraums zusammengefasst.
AESI: engl. Adverse Events of Special Interest; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.	

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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunktes Inzidenz allergischer Reaktionen nach Exposition mit Erdnussallergenen 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
ARC005	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ARC005 (POSEIDON) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Phase 3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes Inzidenz allergischer Reaktionen nach Exposition mit Erdnussallergenen wurde mittels Verblindung ausgeschlossen.

Der Proband, die Eltern, Studienbetreuer und der Studienarzt waren verblindet. Alle Probanden in beiden Behandlungsarmen hielten innerhalb der Studie eine strenge Erdnusskarenz. Die Exposition gegenüber Erdnussallergenen war daher eine in der Regel unbeabsichtigte Einnahme von Erdnüssen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert und berichtet wurden. Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die eine Verzerrung der Ergebnisse vermuten lassen. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz allergischer Reaktionen nach Exposition mit Erdnussallergenen 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 Exposition mit Erdnussallergenen

Tabelle 4-38: Inzidenz der allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Nahrungsmittelallergenen im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON)

	AR101 N=98	**Placebo N=48**
	n (%)	**n (%)**
Anzahl an versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergene	70	42
Anzahl an versehentlichen Expositionen mit Erdnussallergenen	7	4

	AR101 N=98	**Placebo N=48**
	n (%)	**n (%)**
Anzahl an versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen außer Erdnuss	63	38
Probanden mit einer allergischen Reaktion in Zusammenhang mit irgendeinem Nahrungsmittelallergen (versehentliche Exposition)	35 (35,7)	22 (45,8)
1 allergische Reaktion	19 (19,4)	11 (22,9)
2 allergische Reaktionen	7 (7,1)	6 (12,5)
3 allergische Reaktionen	4 (4,1)	3 (6,3)
4 allergische Reaktionen	2 (2,0)	1 (2,1)
5 allergische Reaktionen	2 (2,0)	0 (0,0)
6 allergische Reaktionen	0 (0,0)	1 (2,1)
7 allergische Reaktionen	1 (1,0)	0 (0,0)
Probanden mit einer allergischen Reaktion in Zusammenhang mit Erdnussallergenen (versehentliche Exposition)	5 (5,1)	3 (6,3)
1 allergische Reaktion	4 (4,1)	2 (4,2)
2 allergische Reaktionen	0 (0,0)	1 (2,1)
3 allergische Reaktionen	1 (1,0)	0 (0,0)
Probanden mit einer allergischen Reaktion in Zusammenhang mit irgendeinem Nahrungsmittelallergen außer Erdnuss (versehentliche Exposition)	31 (31,6)	20 (41,7)
1 allergische Reaktion	16 (16,3)	11 (22,9)
2 allergische Reaktionen	8 (8,2)	4 (8,3)
3 allergische Reaktionen	2 (2,0)	3 (6,3)
4 allergische Reaktionen	2 (2,0)	1 (2,1)
5 allergische Reaktionen	2 (2,0)	0 (0,0)
6 allergische Reaktionen	0 (0,0)	1 (2,1)
7 allergische Reaktionen	1 (1,0)	0 (0,0)
Probanden mit einer versehentlichen Nahrungsmittelallergie-Exposition die als schwerwiegend eingestuft wurde	0 (0,0)	0 (0,0)
Probanden mit einer versehentlichen Nahrungsmittelallergie-Exposition, die eine Behandlung erforderte	25 (25,5)	18 (37,5)
Probanden mit einer versehentlichen Nahrungsmittelallergie-Exposition, die eine Behandlung mit Adrenalin erforderte	5 (5,1)	1 (2,1)
N: Anzahl der Probanden im Analyseset; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis.		

Tabelle 4-39: Inzidenz der allergischen Reaktionen nach nicht-versehentlicher Exposition mit Nahrungsmittelallergenen im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON)

	AR101 N=98	**Placebo N=48**
	n (%)	**n (%)**
Anzahl an nicht-versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergene	21	9
Anzahl an nicht-versehentlichen Expositionen mit Erdnussallergenen	0	0
Anzahl an nicht-versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen außer Erdnuss	21	9
Probanden mit einer allergischen Reaktion in Zusammenhang mit irgendeinem Nahrungsmittelallergen (nicht-versehentliche Exposition)	14 (14,3)	7 (14,6)
1 allergische Reaktion	10 (10,2)	5 (10,4)
2 allergische Reaktionen	2 (2)	2 (4,2)
3 allergische Reaktionen	1 (1)	0 (0)
4 allergische Reaktionen	1 (1)	0 (0)
Probanden mit einer allergischen Reaktion in Zusammenhang mit Erdnussallergenen (nicht-versehentliche Exposition)	0 (0)	0 (0)
Probanden mit einer allergischen Reaktion in Zusammenhang mit irgendeinem Nahrungsmittelallergen außer Erdnuss (nicht-versehentliche Exposition)	14 (14,3)	7 (14,6)
1 allergische Reaktion	10 (10,2)	5 (10,4)
2 allergische Reaktionen	2 (2)	2 (4,2)
3 allergische Reaktionen	1 (1)	0 (0)
4 allergische Reaktionen	1 (1)	0 (0)
Probanden mit einer nicht-versehentlichen Nahrungsmittelallergie-Exposition die als schwerwiegend eingestuft wurde	0 (0)	0 (0)
Probanden mit einer nicht-versehentlichen Nahrungsmittelallergie-Exposition, die eine Behandlung erforderte	9 (9,2)	6 (12,5)
Probanden mit einer nicht-versehentlichen Nahrungsmittelallergie-Exposition, die eine Behandlung mit Adrenalin erforderte	2 (2)	1 (2,1)
N: Anzahl der Probanden im Analyseset; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis.		

Im Studienverlauf der ARC005 (POSEIDON) mussten alle Probanden entsprechend dem derzeitigen Behandlungsstandard eine strikte erdnussvermeidende Diät einhalten. Allerdings treten trotz dieser Strategie gelegentlich versehentliche Expositionen und daraus resultierende allergische Reaktionen auf Erdnuss auf (13, 14, 77). Der Endpunkt Inzidenz allergischer Reaktionen nach Exposition mit Erdnussallergenen bildet demnach den Alltag eines Probanden

mit Erdnussallergie ab. Aufgrund der strikten Erdnusskarenz können Expositionen mit Erdnuss im Fall von Kleinkindern unter der Aufsicht der Eltern oder anderer fürsorgepflichtiger Personen weniger häufig erwartet werden als bei höherem Alter.

Die Tabelle 4-38 zeigt die Inzidenz der allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnuss- oder anderen Nahrungsmittelallergenen über den gesamten Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON). Versehentliche Expositionen gegenüber Nahrungsmittelallergenen, die nicht zu Symptomen führten, könnten von den Probanden bzw. ihren Eltern unerkannt geblieben sein und zu wenig berichtet worden sein.

Insgesamt hatten 35,7 % der mit AR101 behandelten Probanden in 70 Fällen versehentlicher Exposition mit Nahrungsmittelallergen und 45,8 % der mit Placebo behandelten Probanden 42 versehentliche Nahrungsmittelallergen-Expositionen, wobei die meisten dieser Probanden nur eine Exposition hatten (19,4 % der Probanden unter AR101, 22,9 % der Probanden unter Placebo). Die meisten Probanden hatten versehentliche Expositionen, die nicht mit Erdnüssen zusammenhingen (31,6 % der Probanden unter AR101, 41,7 % der Probanden unter Placebo); für einen kleinen Teil der Probanden wurden versehentliche Erdnuss-bezogene Expositionen berichtet: 5,1 % der Probanden unter AR101 erlebten insgesamt 7 Erdnussexpositionen, während für 6,3 % der Probanden unter Placebo insgesamt 4 Expositionen mit Erdnuss berichtet wurden. Aus Tabelle 4-39 geht hervor, dass für keine Probanden nicht-versehentliche Expositionen mit Erdnuss berichtet wurden, die zu einer allergischen Reaktion führten.

Bei keinem Probanden wurde die Exposition gegenüber irgendeinem Nahrungsmittelallergen als schwerwiegend eingestuft. Insgesamt benötigte etwa ein Viertel (25,5 %) der Probanden im AR101-Arm und etwas mehr als ein Drittel (37,5 %) der Probanden im Placebo-Arm eine Behandlung aufgrund von versehentlichen Expositionen mit irgendeinem Nahrungsmittelallergen. Es wurde für 5,1 % der Probanden unter AR101 und für 2,1 % der mit Placebo behandelten Probanden von versehentlichen Expositionen berichtet, die eine Adrenalinbehandlung erforderten.

Generell handelt es sich bei der Inzidenz allergischer Reaktionen nach Exposition mit Erdnussallergenen um einen für Patienten relevanten Endpunkt. Im Kontext einer klinischen Studie mit einer verblindeten Studiendauer von einem Jahr ist diese Inzidenz jedoch insbesondere in einer Kohorte von Kleinkindern potenziell zu gering, um einen Therapieeffekt ableiten zu können. Darüber hinaus ist aufgrund der nicht-kontrollierten Bedingungen weder eine gleichmäßige Verteilung dieser Expositionen in beiden Studienarmen gewährleistet, noch können sämtliche Expositionen bemerkt werden. Insbesondere durch die erfolgreiche Desensibilisierung durch AR101 können Expositionen bei Probanden im Interventionsarm über den Studienverlauf unbemerkt bleiben. Daher gilt die doppelblinde und mittels Placebo kontrollierte Nahrungsmittelprovokation als Goldstandard zur Bewertung des Therapieerfolgs (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1).

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.5 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 4-40: Operationalisierung von Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks

Studie	Operationalisierung
ARC005	**Datenerhebung** Ein anaphylaktischer Schock ist eine systemische allergische Reaktion mit lebensbedrohlichem Herz-Kreislauf-Versagen (Schweregrad ≥3) (19, 28) und ist hochgradig patientenrelevant (33, 34). Während der DBPCFC wurden die Symptome wie unter dem Endpunkt „Desensibilisierung gegen Erdnuss“ beschrieben durchgeführt (siehe 4.3.1.3.1). Des Weiteren wurden allergische Symptome (u.a. der anaphylaktische Schock) der Probanden während der gesamten Studiendauer in Tagebüchern erfasst. Bei jedem Besuch des Studienzentrums (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) (42, 78). Darüber hinaus wurden die Eltern der Probanden nach unerwünschten Ereignissen in Form von allergischen Reaktionen und der Ausprägung etwaiger Symptome seit ihrem letzten Besuch befragt und die Tagebücher überprüft.
DBPCFC: engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge.	

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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks in der Studie ARC005 (POSEIDON) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARC005	Niedrig	Ja	Ja	Ja	ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ARC005 (POSEIDON) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Phase 3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks wurde mittels Verblindung ausgeschlossen.

Der Proband, die Eltern, Studienbetreuer und der Studienarzt waren verblindet. Im Kontext der DBPCFC wurden nach Einnahme der jeweiligen Dosis auftretende Symptome vom verblindeten Studienarzt beurteilt, der nicht direkt an der Überwachung der Dosierung der Studienmedikation oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war. Falls außerhalb des Studienzentrums ein anaphylaktischer Schock aufgetreten wäre, wäre das entsprechende behandelnde ärztliche Personal nicht in die Studie einbezogen und daher ebenfalls verblindet gewesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert und berichtet wurden. Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die eine Verzerrung der Ergebnisse vermuten lassen. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Bei einem anaphylaktischen Schock handelt es sich um einen potenziell lebensbedrohlichen Zustand. Jedoch handelt es sich hierbei um ein nicht häufiges Ereignis, welches im Kontext einer klinischen Studie mit einer verblindeten Studiendauer von einem Jahr in geringem Maße zu erwarten ist. Die Inzidenz eines solchen Ereignisses ist insbesondere in einer Kohorte von Kleinkindern als sehr gering anzunehmen. So trat im gesamten Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON) bei keinem der Probanden, unabhängig von der Behandlung, ein anaphylaktischer Schock auf. Somit kann für den Endpunkt Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks kein Unterschied zwischen AR101 und Placebo festgestellt werden.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.6 Sicherheit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
ARC005	Die Sicherheit und Verträglichkeit von AR101 (Palforzia®) wurde anhand des Auftretens, der Häufigkeit und des Schweregrads unerwünschter Ereignisse (UE) beurteilt. Jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das im Studienverlauf auftrat, wurde als UE erfasst. UE wurden anhand von Tagebüchern der Probanden für Ereignisse, die zu Hause auftraten, und anhand von Befragungen der Eltern (d. h. während der Visiten zur Dosissteigerung) erfasst. Dabei wurden das Datum und die Uhrzeit des Beginns/der Beendigung des UE erfasst sowie die Maßnahmen, die mit der Studienmedikation ergriffen wurden (nicht anwendbar, keine/keine Änderung, reduziert, vorübergehend unterbrochen, dauerhaft abgesetzt), der Ausgang, die Begleit- und Notfallbehandlung sowie die Angabe, ob es sich bei dem Ereignis um eine Allergenexposition, eine allergische Reaktion und/oder ein unerwünschtes Ereignis von Interesse handelte. UE wurden ab ihrem Auftreten bis zum Abklingen des jeweiligen Ereignisses, bis zur medizinischen Stabilität oder bis 30 Tage nach Beendigung der Studienbehandlung bewertet, je nachdem, was zuerst eintrat. UE, die in der Studie ab dem Zeitpunkt der ersten Dosierung mit der Studienmedikation auftraten, wurden als TEAE bezeichnet (engl. Treatment-Emergent Adverse Events; UE und AE wurden synonym verwendet). Dies erfolgte unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation. Da die Studienmedikation nicht in der DBPCFC verwendet wurde, konnten während der DBPCFC keine behandlungsbedingten UE auftreten. Die UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 21.1) nach Systemorganklasse (engl. System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Begriff (engl. Preferred Term, PT) klassifiziert. Darüber hinaus wurden sämtliche UE von den Prüfärzten als allergisch oder nicht-allergisch eingestuft sowie auf ihren Schweregrad CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) und ihren kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation (Zusammenhang mit der Studienmedikation bzw. behandlungsbedingt (engl. related), kein Zusammenhang mit der Studienmedikation bzw. nicht behandlungsbedingt (engl. not related)) beurteilt. Die Darstellung der UE erfolgt, zusätzlich zu den Gesamtraten, gemäß Anforderungen des G-BA nach SOC und PT für folgende UE: • UE, die bei mindestens 10 % der Probanden in einem Studienarm aufgetreten sind (unabhängig vom Schweregrad) • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE, die bei mindestens 5 % der Probanden in einem Studienarm aufgetreten sind • UE, die bei mindestens 10 Probanden UND bei mindestens 1 % der Probanden in einem Studienarm aufgetreten sind (unabhängig vom Schweregrad)

Weitere wichtige Daten, die bei Auftreten eines UE dokumentiert wurden, umfassten: Behandlung mit Begleit- und Notfallmedikation, sowie die Klassifizierung des UE in eine anaphylaktische Reaktion, eine allergische Reaktion, die mit einer Exposition gegenüber einem Nahrungsmittelallergen oder einer DBPCFC in Zusammenhang stand, oder zum Therapieabbruch führte (s. UE von besonderem Interesse).

Für die Sicherheitsüberwachung der Studie wurde ein unabhängiger externer Ausschuss für Daten- und Sicherheitsüberwachung (DSMC) eingerichtet. Der Ausschuss trat in regelmäßigen Abständen zusammen, um die Sicherheitsdaten der Studie gemäß der DSMC-Charta zu überprüfen.

Probanden mit SUE

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) mussten für alle Probanden unverzüglich (nicht länger als 24 Stunden) nach Kenntnisnahme des Ereignisses durch die Studienbetreuer des Prüfzentrums gemeldet werden, unabhängig davon, wie der Prüfer den kausalen Zusammenhang des Ereignisses mit der Studienmedikation einschätzte.

Als SUE wurde jedes UE eingestuft, das eine der nachstehenden Folgen hatte:

- 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 oder erheblicher Beeinträchtigung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuüben führend;
- zu einer kongenitalen Anomalie bzw. einem Geburtsfehler führend;
- wichtiges medizinisches Ereignis, das möglicherweise nicht zu einer der oben genannten Folgen geführt hat, aber die Gesundheit des Probanden gefährdet haben könnte oder eine medizinische oder chirurgische Intervention zur Verhinderung einer der oben genannten Folgen erforderte.

Der DSMC überprüfte in regelmäßigen Abständen verblindete Berichte über SUE und andere Ereignisse von Interesse (40).

Probanden mit UE, die zum Therapieabbruch führten

Probanden, die die Studienbehandlung vorzeitig abgebrochen hatten, sollten zur Gewährleistung der Sicherheit für ungefähr weitere 14 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation beobachtet werden und für eine abschließende Einschätzung durch den Prüfarzt zur Studienzentrum zurückkehren. Alle Probanden, die die Therapie aufgrund eines UE vorzeitig beendeten, waren bis zur Stabilisierung oder bis zum Abklingen des UE zu überwachen.

Die Gesamtraten sowie die Gründe für den Therapieabbruch wurden dargestellt. Darüber hinaus wurde erfasst, ob es sich um einen behandlungsbedingten Therapieabbruch handelte und ob dieser auf chronische/wiederkehrende gastrointestinale UE zurückzuführen war. Die Therapieabbrüche sowie die dazu führenden UE wurden auf SOC/PT-Ebene erhoben und die entsprechenden Gründe für einen Therapieabbruch vollständig dargestellt.

Probanden mit UE ohne allergische Reaktionen (nicht erkrankungsbezogen)

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.

Die Erhebung dieser UE und Einschätzung des Schweregrades erfolgten analog zu den unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, 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 UE (behandlungsbedingt, engl. treatment-related) als auch allergische Reaktionen, die abseits der Behandlung mit der Studienmedikation auftraten.

UE von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse (engl. Adverse Events of Special Interest, AESI) wurden grundsätzlich wie UE erfasst (s.o.). UE von besonderem Interesse mussten unverzüglich (nicht länger als 24 Stunden) für alle Probanden nach Kenntnisnahme des Ereignisses durch die Studienbetreuer des Prüfzentrums gemeldet werden, unabhängig davon, wie der Prüfer den Zusammenhang des Ereignisses mit der Studienmedikation einschätzte.

Es wurden folgende UE von besonderem Interesse in der zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studie ARC005 a priori definiert und erfasst:

- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit bzw. Hypersensitivität);
- Systemische allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion jedes Schweregrades bis hin zum anaphylaktischen Schock);
- Gastrointestinale Symptome mit längerer Dosisunterbrechung (>7 aufeinanderfolgende Tage) oder die zu einem vorzeitigen Therapieabbruchführten;
- Exposition mit Nahrungsmittelallergenen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.4);
- Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation.

Die Einordnung der UE von besonderem Interesse erfolgte in der Studie ARC005 analog zu den Studien von Palforzia® für 4 bis 17-jährige Probanden mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie, die vom G-BA bereits bewertet wurde (19, 23-25).

Datenanalyse

Alle Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden in der Safety-Population durchgeführt. Diese schließt alle Probanden ein, die mindestens eine Dosis einer randomisierten Studienmedikation erhalten haben (davon ausgeschlossen waren Nahrungsmittel, die während der DBPCFC verabreicht wurden).

Die Anzahl und der Prozentsatz der Ereignisse, basierend auf der Anzahl der Probanden in der Safety-Population, wurden nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Die Analyse wurde anhand von Regressionsmodellen gemäß den unter dem Endpunkt Desensibilisierung beschriebenen Methoden durchgeführt. Die Regressionsmodelle enthalten nur die Behandlung als unabhängige Variable.

Wenn es in einer Behandlungsgruppe keine oder 100 % Ereignisse gab, wurde eine Kontinuitätskorrektur vorgenommen, indem zu allen vier Zellen der entsprechenden 2x2-Tabelle (Behandlungsgruppe nach Ereignis) 0,5 addiert wurde.

Mittels logistischer Regression wurden das Odds Ratio (OR), das entsprechende 95%ige Wald-Konfidenzintervall (KI) und der p-Wert geschätzt, wobei die Placebo-Gruppe als Referenzbehandlung festgelegt wurde. Das Modell wurde mit den unabhängigen Variablen Behandlung und Region angepasst und schätzte die Wahrscheinlichkeit, dass das unerwünschte Ereignis eintrat, d. h. OR <1 sprachen für einen Vorteil einer Behandlung mit AR101.

Die log-binomiale Regression wurde zur Schätzung des Relativen Risikos (RR), des entsprechenden 95 %igen Wald-KI und der p-Werte verwendet, wobei Placebo als Referenzgruppe diente. Das Modell wurde mit den unabhängigen Variablen Behandlung und Region angepasst. Ein RR <1 zeigte dabei einen Vorteil der Behandlung mit AR101 an.

Zur Schätzung der Risikodifferenz (RD), des entsprechenden 95 %igen Wald-KI und des p-Wertes wurde eine binomiale Regression verwendet, wobei Placebo als Referenzgruppe diente. Das Modell wurde mit den unabhängigen Variablen Behandlung angepasst. Risikobasierte

	Modelle bezogen sich auf das „Risiko“, ein Responder zu sein, der ein unerwünschtes Ereignis erlebt. Dabei zeigte ein RD <0 einen Vorteil der Behandlung mit AR101 an. Sofern es in einer Behandlungsgruppe keine oder 100 % Ereignisse gab, wurde eine Kontinuitätskorrektur vorgenommen, indem zu allen vier Zellen der entsprechenden 2x2-Tabelle (Behandlungsgruppe nach Ereignis) 0,5 addiert wurde. Die entsprechenden Modelle wurden ohne Anpassung für die Region erneut durchgeführt. Im Falle von Ereignissen, die nicht Null oder nicht 100 % in beiden Behandlungsarmen waren, wurde das Modell (mit Anpassung für die Region) erneut ohne Anpassung für die Region durchgeführt, wenn es nicht konvergierte.
CTCAE: engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events; DBPCFC: engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; DSMC: engl. Data and Safety Monitoring Committee; KI: Konfidenzintervall; OR: engl. Odds Ratio; PT: engl. Preferred Term; SOC: engl. System Organ Class; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
ARC005	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ARC005 (POSEIDON) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Phase 3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes Sicherheit wurde mittels Verblindung ausgeschlossen.

Die an der Durchführung der Studie beteiligten Probanden, Eltern, Studienbetreuer und Studienärzte waren während der gesamten Behandlung verblindet. Zudem war der Studienarzt, der an der Überwachung der Dosierung der Studienmedikation 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 Probanden 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 einer

randomisierten Studienmedikation erhalten haben (davon ausgeschlossen sind Nahrungsmittel, 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.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Übersicht über unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-44: Übersicht über unerwünschte Ereignisse im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON)

	AR101 N=98	Placebo N=48	RR [a] [95%-KI] p-Wert	OR [b] [95%-KI] p-Wert	RD [c] [95%-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)			
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
Gesamt	96 (98,0)	47 (97,9)	1,000 [0,951; 1,052] 0,9865	1,021 [0,090; 11,551] 0,9864	0,000 [-0,049; 0,050] 0,9865
Davon nicht behandlungsbedingt [d]	22 (22,4)	19 (39,6)	–	–	–
Davon behandlungsbedingt [d]	74 (75,5)	28 (58,3)	–	–	–
Schweregrad der UE					
Grad ≤2	96 (98,0)	47 (97,9)	1,000 [0,951; 1,052] 0,9865	1,021 [0,090; 11,551] 0,9864	0,000 [-0,049; 0,050] 0,9865
Grad ≥3	5 (5,1)	2 (4,2)	1,224 [0,246; 6,084] 0,8044	1,237 [0,231; 6,618] 0,8041	0,009 [-0,062; 0,081] 0,7973
Grad 1 [e]	50 (51,0)	29 (60,4)	–	–	–
Grad 2 [e]	41 (41,8)	16 (33,3)	–	–	–
Grad 3 [e]	5 (5,1)	2 (4,2)	–	–	–
Grad 4 [e]	0	0	–	–	–
Grad 5 [e]	0	0	–	–	–
UE, die zum Therapieabbruchführten					
Gesamt	6 (6,1)	0 (0,0)	6,434 [0,370; 111,904] 0,2014	6,816 [0,376; 123,551] 0,1942	0,055 [-0,001; 0,112] 0,0536
Davon behandlungsbedingt	5 (5,1)	0 (0,0)	–	–	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					

	AR101 N=98	Placebo N=48	RR [a] [95%-KI] p-Wert	OR [b] [95%-KI] p-Wert	RD [c] [95%-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)			
Gesamt	6 (6,1)	2 (4,2)	1,469 [0,308; 7,011] 0,6293	1,500 [0,291; 7,725] 0,6278	0,020 [-0,054; 0,093] 0,6035
Davon nicht behandlungsbedingt [d]	6 (6,1)	2 (4,2)			
Davon behandlungsbedingt [d]	0 (0,0)	0 (0,0)			
Schweregrad der SUE					
Grad ≤2	2 (2,0)	0 (0,0)	–	–	–
Grad ≥3	4 (4,1)	2 (4,2)	–	–	–
Grad 1 [e]	1 (1,0)	0 (0,0)	–	–	–
Grad 2 [e]	1 (1,0)	0 (0,0)	–	–	–
Grad 3 [e]	4 (4,1)	2 (4,2)	–	–	–
Grad 4 [e]	0	0	–	–	–
Grad 5 [e]	0	0	–	–	–
SUE, die zum Therapieabbruchführten					
Gesamt	1 (1,0)	0 (0,0)	–	–	–
Davon behandlungsbedingt	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–	–

a: Log-binomiale Regression mit der Variable Behandlung.

b: Logistische Regression mit der Variable Behandlung.

c: Binomiale Regression mit der Variable Behandlung.

d: Probanden mit mehr als einem (S)UE wurden nur einmal gezählt, wobei der engste Zusammenhang zur Studienmedikation zugrunde gelegt wurde.

e: Probanden mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal gezählt, wobei der höchste Schweregrad zugrunde gelegt wurde.

Placebo wurde als Referenzgruppe für OR, RR und RD herangezogen.

Ein RR und OR <1 bzw. ein RD <0 zeigen einen Vorteil für die Behandlung mit AR101 an.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis; OR: engl. Odds Ratio; PT: engl. Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: engl. System Organ Class; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 4-44 gibt eine Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), die bei Probanden unter AR101 sowie unter Placebo im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON) aufgetreten sind.

Insgesamt traten im Studienverlauf bei 98,0 % der Probanden unter AR101 UE auf. Dies war bei einem vergleichbaren Anteil von 97,9 % der Probanden unter Placebo der Fall. Der

Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR = 1,000; 95 %-KI = [0,951; 1,052]; p = 0,9865). Bei 22,4 % der Probanden, die mit AR101 behandelt wurden, wurden die UE als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt. Der entsprechende Anteil bei Probanden unter Placebo lag bei 39,6 %. Im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UE wurden für 75,5 % der Probanden im AR101-Arm und für 58,3 % der Probanden im Placebo-Arm berichtet. In Tabelle 4-45 sind die UE nach SOC und PT dargestellt. Alle Probanden mit unerwünschten Ereignissen hatten leichte und moderate UE (RR = 1,000; 95 %-KI = [0,951; 1,052]; p = 0,9865). Diese nicht-schweren UE sind in Tabelle 4-47 nach SOC und PT dargestellt. Für einen geringen Anteil der Probanden mit unerwünschten Ereignissen wurden zudem auch schwere UE berichtet: Bei 5,1 % der Probanden unter AR101 und 4,2 % der Probanden unter Placebo traten schwere UE auf. Mit einem RR von 1,224 (95 %-KI = [0,246; 6,084]; p = 0,8044) war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen bezüglich schwerer UE zu verzeichnen. In Tabelle 4-48 findet sich eine deskriptive Darstellung der schweren UE nach SOC und PT. Zudem führten bei lediglich 6,1 % der Probanden UE im Studienverlauf zum Therapieabbruchmit AR101. Unter Placebo wurde die Therapie bei keinem Probanden aufgrund von UE abgebrochen. Mit einem RR von 6,434 (95 %-KI = [0,370; 111,904]; p = 0,2014) war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Eine Darstellung der UE, die zum Therapieabbruch führten, findet sich nach SOC und PT in Tabelle 4-49.

Schwerwiegende UE (SUE) wurden bei 6,1 % der Probanden im AR101-Arm und bei 4,2 % der Probanden im Placebo-Arm erfasst, welche sich zwischen beiden Armen ebenfalls nicht statistisch signifikant unterschieden (RR = 1,469; 95 %-KI = [0,308; 7,011]; p = 0,6293). Dabei wurden für 2,0 % der Probanden unter AR101 und für 0,0 % der Probanden unter Placebo nicht-schwere SUE erfasst. Der Anteil von Probanden mit schweren SUE war zwischen beiden Armen vergleichbar (4,1 % unter AR101 vs. 4,2 % unter Placebo). Eine deskriptive Darstellung der SUE nach SOC und PT findet sich in Tabelle 4-46. Bei einer Patientin wurde die Therapie mit AR101 aufgrund von SUE abgebrochen. Der Therapieabbruch sowie die weiteren SUE wurden als nicht behandlungsbedingt beurteilt.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-45: Übersicht über unerwünschte Ereignisse im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON), nach SOC und PT, die bei mind. 10 % der Probanden in einem Studienarm auftraten bzw. die bei mind. 10 Probanden und mind. 1 % der Probanden in einem Studienarm auftraten

	AR101 N=98	**Placebo N=48**	**RR [a] [95%-KI] p-Wert**	**OR [b] [95%-KI] p-Wert**	**RD [c] [95%-KI] p-Wert**
	n (%)	**n (%)**			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
Gesamt	82 (83,7)	31 (64,6)	1,296 [1,032; 1,626] 0,0254	2,810 [1,265; 6,242] 0,0111	0,191 [0,037; 0,345] 0,0150

	AR101 N=98	Placebo N=48	RR [a] [95%-KI] p-Wert	OR [b] [95%-KI] p-Wert	RD [c] [95%-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)			
Davon behandlungsbedingt	45 (45,9)	10 (20,8)	–	–	–
Erbrechen (PT)					
Gesamt	52 (53,1)	15 (31,3)	1,698 [1,073; 2,687] 0,0238	2,487 [1,201; 5,150] 0,0142	0,218 [0,054; 0,382] 0,0092
Davon behandlungsbedingt	15 (15,3)	0 (0,0)	–	–	–
Diarrhoe (PT)					
Gesamt	34 (34,7)	13 (27,1)	1,281 [0,748; 2,193] 0,3668	1,430 [0,669; 3,060] 0,3563	0,076 [-0,081; 0,233] 0,3424
Davon behandlungsbedingt	11 (11,2)	4 (8,3)	–	–	–
Abdominalschmerz (PT)					
Gesamt	23 (23,5)	6 (12,5)	1,878 [0,819; 4,304] 0,1366	2,147 [0,810; 5,689] 0,1245	0,110 [-0,016; 0,235] 0,0871
Davon behandlungsbedingt	15 (15,3)	3 (6,3)	–	–	–
Schmerzen Oberbauch (PT)					
Gesamt	14 (14,3)	4 (8,3)	1,714 [0,596; 4,929] 0,3172	1,833 [0,569; 5,904] 0,3097	0,060 [-0,045; 0,164] 0,2641
Davon behandlungsbedingt	4 (4,1)	1 (2,1)	–	–	–
Obstipation (PT)					
Gesamt	11 (11,2)	5 (10,4)	1,078 [0,397; 2,927] 0,8835	1,087 [0,355; 3,328] 0,8833	0,008 [-0,099; 0,115] 0,8820
Davon behandlungsbedingt	0 (0)	0 (0)	–	–	–
Oraler Pruritus (PT)					
Gesamt	10 (10,2)	2 (4,2)	2,449 [0,558; 10,741] 0,2351	2,614 [0,549; 12,432] 0,2273	0,060 [-0,022; 0,143] 0,1509
Davon behandlungsbedingt	7 (7,1)	1 (2,1)	–	–	–
Zahnen (PT)					
Gesamt	10 (10,2)	7 (14,6)	0,700 [0,284; 1,725] 0,4378	0,666 [0,237; 1,873] 0,4406	-0,044 [-0,160; 0,073] 0,4611

	AR101 N=98	Placebo N=48	RR [a] [95%-KI] p-Wert	OR [b] [95%-KI] p-Wert	RD [c] [95%-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)			
Davon behandlungsbedingt	0 (0)	0 (0)	–	–	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
Gesamt	79 (80,6)	38 (79,2)	1,018 [0,855; 1,213] 0,8390	1,094 [0,464; 2,580] 0,8371	0,014 [-0,125; 0,153] 0,8385
Davon behandlungsbedingt	2 (2,0)	1 (2,1)	–	–	–
Infektion der oberen Atemwege (PT)					
Gesamt	35 (35,7)	13 (27,1)	1,319 [0,772; 2,251] 0,3107	1,496 [0,700; 3,195] 0,2985	0,086 [-0,071; 0,244] 0,2828
Davon behandlungsbedingt	0 (0)	0 (0)	–	–	–
Nasopharyngitis (PT)					
Gesamt	28 (28,6)	13 (27,1)	1,055 [0,603; 1,847] 0,8515	1,077 [0,497; 2,333] 0,8509	0,015 [-0,139; 0,169] 0,8501
Davon behandlungsbedingt	0 (0)	0 (0)	–	–	–
Rhinitis (PT)					
Gesamt	20 (20,4)	8 (16,7)	1,224 [0,582; 2,576] 0,5935	1,282 [0,519; 3,167] 0,5902	0,037 [-0,095; 0,170] 0,5792
Davon behandlungsbedingt	1 (1,0)	0 (0,0)	–	–	–
Ohreninfektion (PT)					
Gesamt	11 (11,2)	2 (4,2)	2,694 [0,622; 11,676] 0,1854	2,908 [0,618; 13,680] 0,1766	0,071 [-0,014; 0,155] 0,1007
Davon behandlungsbedingt	0 (0)	0 (0)	–	–	–
Gastroenteritis (PT)					
Gesamt	10 (10,2)	6 (12,5)	0,816 [0,315; 2,114] 0,6759	0,795 [0,271; 2,335] 0,6770	-0,023 [-0,134; 0,088] 0,6855
Davon behandlungsbedingt	0 (0)	0 (0)	–	–	–
Virale Infektion (PT)					
Gesamt	9 (9,2)	5 (10,4)	0,882 [0,312; 2,487] 0,8118	0,870 [0,275; 2,753] 0,8122	-0,012 [-0,116; 0,091] 0,8156

	AR101 N=98	Placebo N=48	RR [a] [95%-KI] p-Wert	OR [b] [95%-KI] p-Wert	RD [c] [95%-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)			
Davon behandlungsbedingt	0 (0)	0 (0)	–	–	–
Virale Infektion der oberen Atemwege (PT)					
Gesamt	9 (9,2)	5 (10,4)	0,882 [0,312; 2,487] 0,8118	0,870 [0,275; 2,753] 0,8122	-0,012 [-0,116; 0,091] 0,8156
Davon behandlungsbedingt	0 (0)	0 (0)	–	–	–
Konjunktivitis (PT)					
Gesamt	6 (6,1)	5 (10,4)	0,588 [0,189; 1,829] 0,3590	0,561 [0,162; 1,940] 0,3610	-0,043 [-0,142; 0,056] 0,3933
Davon behandlungsbedingt	1 (1,0)	1 (2,1)	–	–	–
Coronavirus-Infektion (PT)					
Gesamt	6 (6,1)	6 (12,5)	0,490 [0,167; 1,439] 0,1942	0,457 [0,139; 1,499] 0,1962	-0,064 [-0,169; 0,041] 0,2335
Davon behandlungsbedingt	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–	–
Otitis Media (PT)					
Gesamt	4 (4,1)	7 (14,6)	0,280 [0,086; 0,910] 0,0343	0,249 [0,069; 0,898] 0,0337	-0,105 [-0,212; 0,002] 0,0550
Davon behandlungsbedingt	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–	–
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)					
Gesamt	79 (80,6)	37 (77,1)	1,046 [0,872; 1,255] 0,6303	1,236 [0,534; 2,860] 0,6204	0,035 [-0,107; 0,178] 0,6271
Davon behandlungsbedingt	48 (49,0)	18 (37,5)	–	–	–
Urtikaria (PT)					
Gesamt	51 (52,0)	24 (50,0)	1,041 [0,740; 1,463] 0,8180	1,085 [0,544; 2,165] 0,8167	0,020 [-0,152; 0,193] 0,8167
Davon behandlungsbedingt	30 (30,6)	14 (29,2)	–	–	–
Erythem (PT)					
Gesamt	34 (34,7)	17 (35,4)	0,980 [0,613; 1,565] 0,9313	0,969 [0,470; 1,996] 0,9314	-0,007 [-0,172; 0,158] 0,9315

	AR101 N=98	Placebo N=48	RR [a] [95%-KI] p-Wert	OR [b] [95%-KI] p-Wert	RD [c] [95%-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)			
Davon behandlungsbedingt	19 (19,4)	8 (16,7)	–	–	–
Juckreiz (PT)					
Gesamt	27 (27,6)	15 (31,3)	0,882 [0,520; 1,495] 0,6403	0,837 [0,394; 1,779] 0,6430	-0,037 [-0,195; 0,121] 0,6467
Davon behandlungsbedingt	11 (11,2)	10 (20,8)	–	–	–
Ekzem (PT)					
Gesamt	24 (24,5)	12 (25,0)	0,980 [0,537; 1,786] 0,9464	0,973 [0,438; 2,164] 0,9464	-0,005 [-0,154; 0,144] 0,9466
Davon behandlungsbedingt	5 (5,1)	0 (0,0)	–	–	–
Hautausschlag (PT)					
Gesamt	23 (23,5)	11 (22,9)	1,024 [0,545; 1,923] 0,9409	1,032 [0,455; 2,340] 0,9408	0,006 [-0,140; 0,151] 0,9407
Davon behandlungsbedingt	7 (7,1)	3 (6,3)	–	–	–
Periorale Dermatitis (PT)					
Gesamt	17 (17,3)	4 (8,3)	2,082 [0,741; 5,848] 0,1642	2,309 [0,731; 7,287] 0,1537	0,090 [-0,018; 0,198] 0,1029
Davon behandlungsbedingt	9 (9,2)	0 (0,0)	–	–	–
Trockene Haut (PT)					
Gesamt	8 (8,2)	2 (4,2)	1,959 [0,433; 8,873] 0,3829	2,044 [0,417; 10,022] 0,3779	0,040 [-0,038; 0,118] 0,3172
Davon behandlungsbedingt	0 (0)	0 (0)	–	–	–
Erythematöser Hautausschlag (PT)					
Gesamt	8 (8,2)	3 (6,3)	1,306 [0,363; 4,703] 0,6829	1,333 [0,337; 5,270] 0,6816	0,019 [-0,068; 0,106] 0,6677
Davon behandlungsbedingt	3 (3,1)	3 (6,3)	–	–	–
Atopische Dermatitis (PT)					
Gesamt	6 (6,1)	5 (10,4)	0,588 [0,189; 1,829] 0,3590	0,561 [0,162; 1,940] 0,3610	-0,043 [-0,142; 0,056] 0,3933

	AR101 N=98	Placebo N=48	RR [a] [95%-KI] p-Wert	OR [b] [95%-KI] p-Wert	RD [c] [95%-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)			
Davon behandlungsbedingt	1 (1,0)	1 (2,1)	–	–	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
Gesamt	77 (78,6)	33 (68,8)	1,143 [0,920; 1,420] 0,2277	1,667 [0,766; 3,629] 0,1981	0,098 [-0,056; 0,252] 0,2121
Davon behandlungsbedingt	34 (34,7)	12 (25,0)	–	–	–
Husten (PT)					
Gesamt	52 (53,1)	21 (43,8)	1,213 [0,837; 1,757] 0,3079	1,453 [0,726; 2,911] 0,2914	0,093 [-0,079; 0,265] 0,2876
Davon behandlungsbedingt	20 (20,4)	2 (4,2)	–	–	–
Rhinorrhoe (PT)					
Gesamt	42 (42,9)	15 (31,3)	1,371 [0,850; 2,212] 0,1951	1,650 [0,795; 3,423] 0,1786	0,116 [-0,048; 0,280] 0,1646
Davon behandlungsbedingt	14 (14,3)	2 (4,2)	–	–	–
Niesen (PT)					
Gesamt	23 (23,5)	9 (18,8)	1,252 [0,628; 2,493] 0,5230	1,329 [0,561; 3,148] 0,5181	0,047 [-0,091; 0,186] 0,5048
Davon behandlungsbedingt	16 (16,3)	7 (14,6)	–	–	–
Nasenverstopfung (PT)					
Gesamt	14 (14,3)	5 (10,4)	1,371 [0,525; 3,585] 0,5194	1,433 [0,484; 4,243] 0,5156	0,039 [-0,072; 0,149] 0,4936
Davon behandlungsbedingt	6 (6,1)	0 (0,0)	–	–	–
Keuchen (PT)					
Gesamt	14 (14,3)	4 (8,3)	1,714 [0,596; 4,929] 0,3172	1,833 [0,569; 5,904] 0,3097	0,060 [-0,045; 0,164] 0,2641
Davon behandlungsbedingt	5 (5,1)	1 (2,1)	–	–	–
Asthma (PT)					
Gesamt	11 (11,2)	7 (14,6)	0,770 [0,318; 1,860] 0,5610	0,741 [0,268; 2,049] 0,5630	-0,034 [-0,151; 0,084] 0,5762

	AR101 N=98	Placebo N=48	RR [a] [95%-KI] p-Wert	OR [b] [95%-KI] p-Wert	RD [c] [95%-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)			
Davon behandlungsbedingt	0 (0)	0 (0)	–	–	–
Rachenreizung (PT)					
Gesamt	8 (8,2)	2 (4,2)	1,959 [0,433; 8,873] 0,3829	2,044 [0,417; 10,022] 0,3779	0,040 [-0,038; 0,118] 0,3172
Davon behandlungsbedingt	5 (5,1)	2 (4,2)	–	–	–
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
Gesamt	61 (62,2)	25 (52,1)	1,195 [0,875; 1,633] 0,2630	1,517 [0,755; 3,049] 0,2422	0,102 [-0,069; 0,272] 0,2437
Davon behandlungsbedingt	5 (5,1)	0 (0,0)	–	–	–
Fieber (PT)					
Gesamt	50 (51,0)	20 (41,7)	1,224 [0,832; 1,803] 0,3049	1,458 [0,726; 2,929] 0,2889	0,094 [-0,077; 0,265] 0,2837
Davon behandlungsbedingt	1 (1,0)	0 (0)	–	–	–
Augenerkrankungen (SOC)					
Gesamt	21 (21,4)	12 (25,0)	0,857 [0,461; 1,593] 0,6258	0,818 [0,363; 1,843] 0,6282	-0,036 [-0,183; 0,111] 0,6339
Davon behandlungsbedingt	7 (7,1)	3 (6,3)	–	–	–
Juckende Augen (PT)					
Gesamt	9 (9,2)	5 (10,4)	0,882 [0,312; 2,487] 0,8118	0,870 [0,275; 2,753] 0,8122	-0,012 [-0,116; 0,091] 0,8156
Davon behandlungsbedingt	4 (4,1)	2 (4,2)	–	–	–
Augen geschwollen (PT)					
Gesamt	9 (9,2)	3 (6,3)	1,469 [0,417; 5,181] 0,5495	1,517 [0,391; 5,880] 0,5467	0,029 [-0,060; 0,119] 0,5192
Davon behandlungsbedingt	1 (1,0)	0 (0,0)	–	–	–
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)					
Gesamt	27 (27,6)	15 (31,3)	0,882 [0,520; 1,495] 0,6403	0,837 [0,394; 1,779] 0,6430	-0,037 [-0,195; 0,121] 0,6467

	AR101 N=98	Placebo N=48	RR [a] [95%-KI] p-Wert	OR [b] [95%-KI] p-Wert	RD [c] [95%-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)			
Davon behandlungsbedingt	1 (1,0)	0 (0,0)	–	–	–
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)					
Gesamt	15 (15,3)	9 (18,8)	0,816 [0,385; 1,730] 0,5963	0,783 [0,315; 1,945] 0,5985	-0,034 [-0,166; 0,097] 0,6075
Davon behandlungsbedingt	2 (2,0)	0 (0,0)	–	–	–
Anaphylaktische Reaktion (PT)					
Gesamt	8 (8,2)	4 (8,3)	0,980 [0,310; 3,092] 0,9720	0,978 [0,279; 3,424] 0,9720	-0,002 [-0,097; 0,093] 0,9721
Davon behandlungsbedingt	2 (2,0)	0 (0,0)	–	–	–
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
Gesamt	15 (15,3)	2 (4,2)	3,673 [0,875; 15,419] 0,0754	4,157 [0,910; 18,981] 0,0660	0,111 [0,020; 0,202] 0,0164
Davon behandlungsbedingt	3 (3,1)	0 (0,0)	–	–	–
Kopfschmerzen (PT)					
Gesamt	10 (10,2)	1 (2,1)	4,898 [0,646; 37,160] 0,1244	5,341 [0,663; 43,004] 0,1154	0,081 [0,009; 0,153] 0,0277
Davon behandlungsbedingt	1 (1,0)	0 (0,0)	–	–	–
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
Gesamt	14 (14,3)	2 (4,2)	3,429 [0,812; 14,482] 0,0937	3,833 [0,835; 17,607] 0,0841	0,101 [0,012; 0,191] 0,0266
Davon behandlungsbedingt	4 (4,1)	1 (2,1)	–	–	–
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)					
Gesamt	8 (8,2)	5 (10,4)	0,784 [0,271; 2,268] 0,6530	0,764 [0,236; 2,475] 0,6541	-0,023 [-0,125; 0,079] 0,6651
Davon behandlungsbedingt	2 (2,0)	0 (0,0)	–	–	–

	AR101 N=98	Placebo N=48	RR [a] [95%-KI] p-Wert	OR [b] [95%-KI] p-Wert	RD [c] [95%-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)			

a: Log-binomiale Regression mit der Variable Behandlung.
b: Logistische Regression mit der Variable Behandlung.
c: Binomiale Regression mit der Variable Behandlung.
Placebo wurde als Referenzgruppe für OR, RR und RD herangezogen.
Ein RR und OR <1 bzw. ein RD <0 zeigen einen Vorteil für die Behandlung mit AR101 an.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis; OR: engl. Odds Ratio; PT: engl. Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: engl. System Organ Class.

In Tabelle 4-45 sind die im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON) aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (gesamt und davon behandlungsbedingt) nach SOC und PT dargestellt.

Lediglich in zwei der SOC waren statistisch signifikante Unterschiede zwischen der AR101-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu erkennen. Das betraf zum einen „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Dabei traten insgesamt bei 83,7 % der Probanden unter AR101 UE in dieser SOC auf. Von den Probanden unter Placebo waren 64,6 % von UE des Gastrointestinaltrakts betroffen. Für den Vergleich der AR101-Gruppe mit der Placebo-Gruppe betrug das RR für UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ 1,296 (95 %-KI = [1,032; 1,626]; p = 0,0254) und zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von AR101 an. Innerhalb dieser SOC trat weiterhin bei 53,1 % der mit AR101 behandelten Probanden Erbrechen (PT) auf. Im Placebo-Arm betrug der Anteil 31,3 %. Dementsprechend ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied für diesen PT zum Nachteil von AR101 (RR = 1,698; 95 %-KI = [1,073; 2,687]; p = 0,0238). Bei 45,9 % in der AR101-Gruppe und 20,8 % in der Placebo-Gruppe waren diese UE nach ärztlicher Beurteilung behandlungsbedingt.

Bei der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen im PT „Otitis Media“. In der AR101-Gruppe waren 4,1 % der Probanden davon betroffen, während in der Placebo-Gruppe für 14,6 % der Probanden eine Otitis Media berichtet wurde. Das entsprechende RR für Otitis Media im Vergleich der AR101-Gruppe zur Placebo-Gruppe betrug 0,280 (95 %-KI = [0,086; 0,910]; p = 0,0343). Der statistisch signifikante Unterschied für diesen PT war zugunsten von AR101. Bei keinem der Probanden (0 %) in der AR101-Gruppe und auch in der Placebo-Gruppe war das UE Otitis Media nach ärztlicher Beurteilung behandlungsbedingt.

Die Anzahl an Probanden mit UE in den weiteren SOC waren in beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich: „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (p = 0,6303), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (p = 0,2277), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (p = 0,2630), „Augenerkrankungen“ (p = 0,6258), „Verletzung,

Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (p = 0,6403), „Erkrankungen des Immunsystems“ (p =0,5963), „Erkrankungen des Nervensystems“ (p = 0,0754), „Psychiatrische Erkrankungen“ (p = 0,0937) und „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ (p = 0,6530).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-46: Übersicht über alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON), nach SOC und PT

	AR101 (N =98)	**Placebo (N = 48)**
	n (%)	**n (%)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)		
Gesamt	4 (4,1)	0 (0,0)
Enterovirusinfektion (PT)	1 (1,0)	0 (0,0)
Grippe (PT)	1 (1,0)	0 (0,0)
Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis (PT)	1 (1,0)	0 (0,0)
Virusinfektion (PT)	1 (1,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)		
Gesamt	3 (3,1)	1 (2,1)
Asthma (PT)	2 (2,0)	1 (2,1)
Asthmakrise (PT)	1 (1,0)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)		
Gesamt	0 (0,0)	1 (2,1)
Kohlenmonoxidvergiftung (PT)	0 (0,0)	1 (2,1)
Probanden mit mehr als einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis wurden nur einmal innerhalb des Studienzeitraums gezählt. N: Anzahl der Probanden im Analyseset; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis; PT: engl. Preferred Term; SOC: engl. System Organ Class.		

In Tabelle 4-46 werden die schwerwiegenden UE im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON) nach SOC und PT dargestellt.

In der AR101-Gruppe trat insgesamt bei 6,1 % der Probanden ein SUE auf und in der Placebo-Gruppe bei 4,2 % der Probanden. In der AR101-Gruppe erlitt in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ je 1,0% der Probanden eine Enterovirusinfektion, eine Grippe, eine Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis sowie eine Virusinfektion und 2,0 % der Probanden waren von Asthma betroffen. Von den Probanden unter Placebo war 1 Proband von Asthma und ein weiterer von einer Kohlenmonoxidvergiftung betroffen. Keines der im Verlauf der Studie aufgetretenen schwerwiegenden Ereignisse wurde als behandlungsbedingt eingestuft.

Nicht-schwere und schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-47: Übersicht über nicht-schwere unerwünschte Ereignisse im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON), nach SOC und PT, die bei mind. 10 % der Probanden in einem Studienarm auftraten bzw. die bei mind. 10 Probanden und mind. 1 % der Probanden in einem Studienarm auftraten

	AR101 N=98	**Placebo N=48**	**RR [a] [95%-KI] p-Wert**	**OR [b] [95%-KI] p-Wert**	**RD [c] [95%-KI) p-Wert**
	n (%)	**n (%)**			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
Gesamt	82 (83,7)	31 (64,6)	1,296 [1,032; 1,626] 0,0254	2,810 [1,265; 6,242] 0,0111	0,191 [0,037; 0,345] 0,0150
Abdominalschmerz (PT)	23 (23,5)	6 (12,5)	1,878 [0,819; 4,304] 0,1366	2,147 [0,810; 5,689] 0,1245	0,110 [-0,016; 0,235] 0,0871
Schmerzen Oberbauch (PT)	14 (14,3)	4 (8,3)	1,714 [0,596; 4,929] 0,3172	1,833 [0,569; 5,904] 0,3097	0,060 [-0,045; 0,164] 0,2641
Obstipation (PT)	11 (11,2)	5 (10,4)	1,078 [0,397; 2,927] 0,8835	1,087 [0,355; 3,328] 0,8833	0,008 [-0,099; 0,115] 0,8820
Diarrhoe (PT)	34 (34,7)	13 (27,1)	1,281 [0,748; 2,193] 0,3668	1,430 [0,669; 3,060] 0,3563	0,076 [-0,081; 0,233] 0,3424
Oraler Pruritus (PT)	10 (10,2)	2 (4,2)	2,449 [0,558; 10,741] 0,2351	2,614 [0,549; 12,432] 0,2273	0,060 [-0,022; 0,143] 0,1509
Zahnen (PT)	10 (10,2)	7 (14,6)	0,700 [0,284; 1,725] 0,4378	0,666 [0,237; 1,873] 0,4406	-0,044 [-0,160; 0,073] 0,4611
Erbrechen (PT)	52 (53,1)	15 (31,3)	1,698 [1,073; 2,687] 0,0238	2,487 [1,201; 5,150] 0,0142	0,218 [0,054; 0,382] 0,0092
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
Gesamt	79 (80,6)	38 (79,2)	1,018 [0,855; 1,213] 0,8390	1,094 [0,464; 2,580] 0,83716	0,014 [-0,125; 0,153] 0,8385
Konjunktivitis (PT)	6 (6,1)	5 (10,4)	0,588 [0,189; 1,829] 0,3590	0,561 [0,162; 1,940] 0,3610	-0,043 [-0,142; 0,056] 0,3933
Coronavirus-Infektion (PT)	6 (6,1)	6 (12,5)	0,490 [0,167; 1,439] 0,1942	0,457 [0,139; 1,499] 0,1962	-0,064 [-0,169; 0,041] 0,2335
Ohreninfektion (PT)	11 (11,2)	2 (4,2)	2,694 [0,622; 11,676] 0,1854	2,908 [0,618; 13,680] 0,1766	0,071 [-0,014; 0,155] 0,1007

	AR101 N=98	Placebo N=48	RR [a] [95%-KI] p-Wert	OR [b] [95%-KI] p-Wert	RD [c] [95%-KI) p-Wert
	n (%)	n (%)			
Gastroenteritis (PT)	10 (10,2)	6 (12,5)	0,816 [0,315; 2,114] 0,6759	0,795 [0,271; 2,335] 0,6770	-0,023 [-0,134; 0,088] 0,6855
Nasopharyngitis (PT)	28 (28,6)	13 (27,1)	1,055 [0,603; 1,847] 0,8515	1,077 [0,497; 2,333] 0,8509	0,015 [-0,139; 0,169] 0,8501
Otitis Media (PT)	4 (4,1)	7 (14,6)	0,280 [0,086; 0,910] 0,0343	0,249 [0,069; 0,898] 0,0337	-0,105 [-0,212; 0,002] 0,0550
Rhinitis (PT)	20 (20,4)	8 (16,7)	1,224 [0,582; 2,576] 0,5935	1,282 [0,519; 3,167] 0,5902	0,037 [-0,095; 0,170] 0,5792
Infektion der oberen Atemwege (PT)	35 (35,7)	13 (27,1)	1,319 [0,772; 2,251] 0,3107	1,496 [0,700; 3,195] 0,2985	0,086 [-0,071; 0,244] 0,2828
Virale Infektion (PT)	9 (9,2)	5 (10,4)	0,882 [0,312; 2,487] 0,8118	0,870 [0,275; 2,753] 0,8122	-0,012 [-0,116; 0,091] 0,8156
Virale Infektion der oberen Atemwege (PT)	9 (9,2)	5 (10,4)	0,882 [0,312; 2,487] 0,8118	0,870 [0,275; 2,753] 0,8122	-0,012 [-0,116; 0,091] 0,8156
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)					
Gesamt	79 (80,6)	37 (77,1)	1,046 [0,872; 1,255] 0,6303	1,236 [0,534; 2,860] 0,6204	0,035 [-0,107; 0,178] 0,6271
Atopische Dermatitis (PT)	6 (6,1)	5 (10,4)	0,588 [0,189; 1,829] 0,3590	0,561 [0,162; 1,940] 0,3610	-0,043 [-0,142; 0,056] 0,3933
Trockene Haut (PT)	8 (8,2)	2 (4,2)	1,959 [0,433; 8,873] 0,3829	2,044 [0,417; 10,022] 0,3779	0,040 [-0,038; 0,118] 0,3172
Ekzem (PT)	24 (24,5)	12 (25,0)	0,980 [0,537; 1,786] 0,9464	0,973 [0,438; 2,164] 0,9464	-0,005 [-0,154; 0,144] 0,9466
Erythem (PT)	34 (34,7)	17 (35,4)	0,980 [0,613; 1,565] 0,9313	0,969 [0,470; 1,996] 0,9314	-0,007 [-0,172; 0,158] 0,9315
Periorale Dermatitis (PT)	17 (17,3)	4 (8,3)	2,082 [0,741; 5,848] 0,1642	2,309 [0,731; 7,287] 0,1537	0,090 [-0,018; 0,198] 0,1029
Juckreiz (PT)	27 (27,6)	15 (31,3)	0,882 [0,520; 1,495] 0,6403	0,837 [0,394; 1,779] 0,6430	-0,037 [-0,195; 0,121] 0,6467
Hautausschlag (PT)	23 (23,5)	11 (22,9)	1,024 [0,545; 1,923]	1,032 [0,455; 2,340]	0,006 [-0,140; 0,151]

	AR101 N=98 n (%)	Placebo N=48 n (%)	RR [a] [95%-KI] p-Wert	OR [b] [95%-KI] p-Wert	RD [c] [95%-KI) p-Wert
			0,9409	0,9408	0,9407
Erythematöser Hautausschlag (PT)	8 (8,2)	3 (6,3)	1,306 [0,363; 4,703] 0,6829	1,333 [0,337; 5,270] 0,6816	0,019 [-0,068; 0,106] 0,6677
Urtikaria (PT)	51 (52,0)	24 (50,0)	1,041 [0,740; 1,463] 0,8180	1,085 [0,544; 2,165] 0,8167	0,020 [-0,152; 0,193] 0,8167
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
Gesamt	77 (78,6)	33 (68,8)	1,143 [0,920; 1,420] 0,2277	1,667 [0,766; 3,629] 0,1981	0,098 [-0,056; 0,252] 0,2121
Asthma (PT)	9 (9,2)	7 (14,6)	0,630 [0,250; 1,589] 0,3274	0,592 [0,206; 1,701] 0,3304	-0,054 [-0,169; 0,061] 0,3577
Husten (PT)	52 (53,1)	21 (43,8)	1,213 [0,837; 1,757] 0,3079	1,453 [0,726; 2,911] 0,2914	0,093 [-0,079; 0,265] 0,2876
Nasenverstopfung (PT)	14 (14,3)	5 (10,4)	1,371 [0,525; 3,585] 0,5194	1,433 [0,484; 4,243] 0,5156	0,039 [-0,072; 0,149] 0,4936
Rhinorrhoe (PT)	42 (42,9)	15 (31,3)	1,371 [0,850; 2,212] 0,1951	1,650 [0,795; 3,423] 0,1786	0,116 [-0,048; 0,280] 0,1646
Niesen (PT)	23 (23,5)	9 (18,8)	1,252 [0,628; 2,493] 0,5230	1,329 [0,561; 3,148] 0,5181	0,047 [-0,091; 0,186] 0,5048
Rachenreizung (PT)	8 (8,2)	2 (4,2)	1,959 [0,433; 8,873] 0,3829	2,044 [0,417; 10,022] 0,3779	0,040 [-0,038; 0,118] 0,3172
Keuchen (PT)	14 (14,3)	4 (8,3)	1,714 [0,596; 4,929] 0,3172	1,833 [0,569; 5,904] 0,3097	0,060 [-0,045; 0,164] 0,2641
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
Gesamt	61 (62,2)	25 (52,1)	1,195 [0,875; 1,633] 0,2630	1,517 [0,755; 3,049] 0,2422	0,102 [-0,069; 0,272] 0,2437
Fieber (PT)	50 (51,0)	20 (41,7)	1,224 [0,832; 1,803] 0,3049	1,458 [0,726; 2,929] 0,2889	0,094 [-0,077; 0,265] 0,2837
Augenerkrankungen (SOC)					
Gesamt	21 (21,4)	12 (25,0)	0,857 [0,461; 1,593] 0,6258	0,818 [0,363; 1,843] 0,6282	-0,036 [-0,183; 0,111] 0,6339
Juckende Augen (PT)	9 (9,2)	5 (10,4)	0,882	0,870	-0,012

	AR101 N=98 n (%)	Placebo N=48 n (%)	RR [a] [95%-KI] p-Wert	OR [b] [95%-KI] p-Wert	RD [c] [95%-KI) p-Wert
			[0,312; 2,487] 0,8118	[0,275; 2,753] 0,8122	[-0,116; 0,091] 0,8156
Augen geschwollen (PT)	9 (9,2)	3 (6,3)	1,469 [0,417; 5,181] 0,5495	1,517 [0,391; 5,880] 0,5467	0,029 [-0,060; 0,119] 0,5192
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)					
Gesamt	27 (27,6)	14 (29,2)	0,945 [0,548; 1,630] 0,8377	0,924 [0,430; 1,983] 0,8383	-0,016 [-0,172; 0,140] 0,8392
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)					
Gesamt	15 (15,3)	9 (18,8)	0,816 [0,385; 1,730] 0,5963	0,783 [0,315; 1,945] 0,5985	-0,034 [-0,166; 0,097] 0,6075
Anaphylaktische Reaktion (PT)	8 (8,2)	4 (8,3)	0,980 [0,310; 3,092] 0,9720	0,978 [0,279; 3,424] 0,9720	-0,002 [-0,097; 0,093] 0,9721
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
Gesamt	15 (15,3)	2 (4,2)	3,673 [0,875; 15,419] 0,0754	4,157 [0,910; 18,981] 0,0660	0,111 [0,020; 0,202] 0,0164
Kopfschmerzen (PT)	10 (10,2)	1 (2,1)	4,898 [0,646; 37,160] 0,1244	5,341 [0,663; 43,004] 0,1154	0,081 [0,009; 0,153] 0,0277
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
Gesamt	14 (14,3)	2 (4,2)	3,429 [0,812; 14,482] 0,0937	3,833 [0,835; 17,607] 0,0841	0,101 [0,012; 0,191] 0,0266
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)					
Gesamt	8 (8,2)	5 (10,4)	0,784 [0,271; 2,268] 0,6530	0,764 [0,236; 2,475] 0,6541	-0,023 [-0,125; 0,079] 0,6651

a: Log-binomiale Regression mit der Variable Behandlung.
b: Logistische Regression mit der Variable Behandlung.
c: Binomiale Regression mit der Variable Behandlung.
Placebo wurde als Referenzgruppe für OR, RR und RD herangezogen.
Ein RR und OR <1 bzw. ein RD <0 zeigen einen Vorteil für die Behandlung mit AR101 an.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis; OR: engl. Odds Ratio; PT: engl. Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: engl. System Organ Class.

In Tabelle 4-47 sind die im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON) aufgetretenen nicht-schweren unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT dargestellt. Aufgrund der geringen

Probandenzahl mit schweren UE findet sich für diese Kategorie nur eine deskriptive Darstellung nach SOC und PT (siehe Tabelle 4-48).

Da es sich bei der Mehrheit der UE um solche mit leichtem oder moderatem Schweregrad handelte, waren auch bei den nicht-schweren UE in den zwei bereits zu Tabelle 4-45 beschriebenen SOC statistisch signifikante Unterschiede zwischen der AR101-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu erkennen. Das betraf zum einen „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts". Dabei traten bei 83,7 % der Probanden unter AR101 leichte bzw. moderate UE in dieser SOC auf. Von den Probanden unter Placebo waren 64,6 % von UE des Gastrointestinaltrakts betroffen. Für den Vergleich der AR101-Gruppe mit der Placebo-Gruppe betrug das RR für UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" 1,296 (95 %-KI = [1,032; 1,626]; p = 0,0254) und zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von AR101 an. Innerhalb dieser SOC trat weiterhin bei 53,1 % der mit AR101 behandelten Probanden Erbrechen mit leichtem bzw. moderatem Schweregrad auf. Im Placebo-Arm betrug der Anteil 31,3 %. Dementsprechend ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied für diesen PT zuungunsten von AR101 (RR = 1,698; 95 %-KI = [1,073; 2,687]; p = 0,0238).

Zum anderen ergab sich innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen" ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen für „Otitis Media". In der AR101-Gruppe waren 4,1 % der Probanden davon betroffen, während in der Placebo-Gruppe für 14,6 % der Probanden eine Otitis Media berichtet wurde. Das entsprechende RR für leichte und moderate Otitis media im Vergleich der AR101-Gruppe zur Placebo-Gruppe betrug 0,280 (95 %-KI = [0,086; 0,910]; p = 0,0343). Der statistisch signifikante Unterschied war für diesen PT zugunsten von AR101.

Tabelle 4-48: Übersicht über alle schweren unerwünschten Ereignisse im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON), nach SOC und PT

	AR101 N = 98	**Placebo N = 48**
	n (%)	**n (%)**
Probanden mit 1 Ereignis	5 (5,1)	2 (4,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)		
Gesamt	4 (4,1)	1 (2,1)
Asthma (PT)	2 (2,0)	1 (2,1)
Hyperreagibilität des Bronchialsystems (PT)	1 (1,0)	0 (0,0)
Asthmakrise (PT)	1 (1,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)		
Gesamt	3 (3,1)	0 (0,0)
Enterovirusinfektion (PT)	1 (1,0)	0 (0,0)
Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis (PT)	1 (1,0)	0 (0,0)
Infektionen der oberen Atemwege (PT)	1 (1,0)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)		
Gesamt	0 (0,0)	1 (2,1)
Kohlenmonoxidvergiftung (PT)	0 (0,0)	1 (2,1)

Probanden mit mehr als einem unerwünschten Ereignis des Schweregrads ≥ 3 wurden nur einmal innerhalb des Studienzeitraums gezählt.

N: Anzahl der Probanden im Analyseset; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis; PT: engl. Preferred Term; SOC: engl. System Organ Class.

In Tabelle 4-48 werden die schweren unerwünschten Ereignisse im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON) nach SOC und PT dargestellt. Insgesamt erlitten 5 Probanden (5,1 %) in der AR101-Gruppe und 2 Probanden (4,2 %) in der Placebo-Gruppe ein schweres UE.

In der AR101-Gruppe traten insgesamt 4 Ereignisse (4,1 %) in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ auf, in der Placebo-Gruppe 1 Ereignis (2,1 %). Zwei Probanden (2,0 %) in der AR101-Gruppe und ein Proband (2,1 %) in der Placebo-Gruppe erlitten Asthma. In der AR101-Gruppe traten insgesamt 3 Ereignisse (3,1 %) in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf, in der Placebo-Gruppe hingegen keine.

Keines der im Verlauf der Studie aufgetretenen schweren UE nach SOC und PT stand im Zusammenhang mit der Studienmedikation oder trat bei ≥ 5 % der Probanden in beiden Studienarmen auf. Keines der schweren UE führte zum Therapieabbruch.

Therapieabbrüche nach SOC und PT

Tabelle 4-49: Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON), die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT

	AR101 N=98	Placebo N=48	RR [a] [95%-KI] p-Wert	OR [b] [95%-KI] p-Wert	RD [c] [95%-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
Gesamt	5 (5,1)	0 (0,0)	5,444 [0,307; 96,481] 0,2479	5,706 [0,309; 105,347] 0,2417	0,045 [-0,008; 0,099] 0,0946
Davon behandlungsbedingt	5 (5,1)	0 (0,0)	–	–	–
Abdominelle Beschwerden (PT)					
Gesamt	1 (1,0)	0 (0,0)	1,485 [0,062; 35,786] 0,8076	1,492 [0,060; 37,315] 0,8074	0,005 [-0,032; 0,042] 0,7934
Davon behandlungsbedingt	1 (1,0)	0 (0,0)	–	–	–
Abdominalschmerz (PT)					
Gesamt	1 (1,0)	0 (0,0)	1,485 [0,062; 35,786] 0,8076	1,492 [0,060; 37,315] 0,8074	0,005 [-0,032; 0,042] 0,7934
Davon behandlungsbedingt	1 (1,0)	0 (0,0)	–	–	–
Aufstoßen (PT)					
Gesamt	1 (1,0)	0 (0,0)	1,485 [0,062; 35,786] 0,8076	1,492 [0,060; 37,315] 0,8074	0,005 [-0,032; 0,042] 0,7934
Davon behandlungsbedingt	1 (1,0)	0 (0,0)	–	–	–
Reflux (PT)					
Gesamt	1 (1,0)	0 (0,0)	1,485 [0,062; 35,786] 0,8076	1,492 [0,060; 37,315] 0,8074	0,005 [-0,032; 0,042] 0,7934
Davon behandlungsbedingt	1 (1,0)	0 (0,0)	–	–	–
Erbrechen (PT)					
Gesamt	1 (1,0)	0 (0,0)	1,485 [0,062; 35,786] 0,8076	1,492 [0,060; 37,315] 0,8074	0,005 [-0,032; 0,042] 0,7934
Davon behandlungsbedingt	1 (1,0)	0 (0,0)	–	–	–

	AR101 N=98	Placebo N=48	RR [a] [95%-KI] p-Wert	OR [b] [95%-KI] p-Wert	RD [c] [95%-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
Gesamt					
Gesamt	4 (4,1)	0 (0,0)	4,455 [0,245; 81,088] 0,3129	4,619 [0,244; 87,564] 0,3080	0,035 [-0,015; 0,085] 0,1649
Davon behandlungsbedingt	3 (3,1)	0 (0,0)	–	–	–
Asthma (PT)					
Gesamt	1 (1,0)	0 (0,0)	1,485 [0,062; 35,786] 0,8076	1,492 [0,060; 37,315] 0,8074	0,005 [-0,032; 0,042] 0,7934
Davon behandlungsbedingt	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–	–
Husten (PT)					
Gesamt	2 (2,0)	0 (0,0)	2,475 [0,121; 50,559] 0,5561	2,513 [0,118; 53,376] 0,5545	0,015 [-0,027; 0,057] 0,4804
Davon behandlungsbedingt	2 (2,0)	0 (0,0)	–	–	–
Räuspern (PT)					
Gesamt	1 (1,0)	0 (0,0)	1,485 [0,062; 35,786] 0,8076	1,492 [0,060; 37,315] 0,8074	0,005 [-0,032; 0,042] 0,7934
Davon behandlungsbedingt	1 (1,0)	0 (0,0)	–	–	–

a: Log-binomiale Regression mit der Variable Behandlung.
b: Logistische Regression mit der Variable Behandlung.
c: Binomiale Regression mit der Variable Behandlung.
Placebo wurde als Referenzgruppe für OR, RR und RD herangezogen.
Ein RR und OR <1 bzw. ein RD <0 zeigen einen Vorteil für die Behandlung mit AR101 an.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis; OR: engl. Odds Ratio; PT: engl. Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: engl. System Organ Class.

Tabelle 4-49 stellt die im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON) aufgetretenen UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT dar.

Bei wenigen Probanden im AR101-Arm traten UE auf, welche zum Therapieabbruch geführt haben. Bei 5,1 % der Probanden waren diese UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ zuzuordnen und wurden als behandlungsbedingt eingestuft. Bei 4,1 % der Probanden führten UE in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und

Mediastinums“ zum Therapieabbruch, die bei 3,1 % der Probanden als behandlungsbedingt beurteilt wurden. Es wurden dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede zum Placebo-Arm festgestellt. Es fand ein lediglich Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender UE (SUE) im Kontext einer Infektion mit Rhinovirus und Enterovirus statt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-50: Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON)

	AR101 N=98	Placebo N=48	RR [a] [95%-KI] p-Wert	OR [b] [95%-KI] p-Wert	RD [c] [95%-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)			
Exposition mit Nahrungsmittelallergenen					
Gesamt	41 (41,8)	22 (45,8)	0,913 [0,620; 1,343] 0,6433	0,850 [0,424; 1,704] 0,6471	-0,040 [-0,211; 0,132] 0,6478
Davon behandlungsbedingt	0	0	–	–	–
Nicht-schwer (Grad ≤2)	41 (41,8)	22 (45,8)	0,913 [0,620; 1,343] 0,6433	0,850 [0,424; 1,704] 0,6471	-0,040 [-0,211; 0,132] 0,6478
Schwer (Grad ≥3)	0	0	–	–	–
Schwerwiegend	0	0	–	–	–
Systemische allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion)					
Gesamt	8 (8,2)	4 (8,3)	0,980 [0,310; 3,092] 0,9720	0,978 [0,279; 3,424] 0,9720	-0,002 [-0,097; 0,093] 0,9721
Davon behandlungsbedingt	2 (2,0)	0	–	–	–
Nicht-schwer (Grad ≤2)	8 (8,2)	4 (8,3)	0,980 [0,310; 3,092] 0,9720	0,978 [0,279; 3,424] 0,9720	-0,002 [-0,097; 0,093] 0,9721
Schwer (Grad ≥3)	0	0	–	–	–
Grad 1	2 (2,0)	2 (4,2)	–	–	–
Grad 2	6 (6,1)	2 (4,2)	–	–	–
Grad 3	0	0	–	–	–
Grad 4	0	0	–	–	–
Grad 5	0	0	–	–	–
Schwerwiegend	0	0	–	–	–
Gastrointestinale Symptome					
Gesamt	82 (83,7)	31 (64,6)	1,296 [1,032; 1,626] 0,0254	2,810 [1,265; 6,242] 0,0111	0,191 [0,037; 0,345] 0,0150

	AR101 N=98	Placebo N=48	RR [a] [95%-KI] p-Wert	OR [b] [95%-KI] p-Wert	RD [c] [95%-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)			
Davon behandlungsbedingt	45 (45,9)	10 (20,8)	–	–	–
Nicht-schwer (Grad ≤2)	82 (83,7)	31 (64,6)	1,296 [1,032; 1,626] 0,0254	2,810 [1,265; 6,242] 0,0111	0,191 [0,037; 0,345] 0,0150
Schwer (Grad ≥3)	0	0	–	–	–
Grad 1	72 (73,5)	30 (62,5)	–	–	–
Grad 2	10 (10,2)	1 (2,1)	–	–	–
Grad 3	0	0	–	–	–
Grad 4	0	0	–	–	–
Grad 5	0	0	–	–	–
Schwerwiegend	0	0	–	–	–
Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit bzw. Hypersensitivität)					
Gesamt	80 (81,6)	36 (75,0)	1,088 [0,902; 1,314] 0,3780	1,481 [0,646; 3,396] 0,3531	0,066 [-0,078; 0,211] 0,3683
Davon behandlungsbedingt	63 (64,3)	25 (52,1)			
Nicht-schwer (Grad ≤2)	80 (81,6)	36 (75,0)	1,088 [0,902; 1,314] 0,3780	1,481 [0,646; 3,396] 0,3531	0,066 [-0,078; 0,211] 0,3683
Schwer (Grad ≥3)	0	0	–	–	–
Grad 1	55 (56,1)	33 (68,8)	–	–	–
Grad 2	25 (25,5)	3 (6,3)	–	–	–
Grad 3	0	0	–	–	–
Grad 4	0	0	–	–	–
Grad 5	0	0	–	–	–
Schwerwiegend	0	0	–	–	–
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation					
Gesamt	11 (11,2)	2 (4,2)	2,694 [0,622; 11,676] 0,1854	2,908 [0,618; 13,680] 0,1766	0,071 [-0,014; 0,155] 0,1007
Davon behandlungsbedingt	3 (3,1)	0	–	–	–
Nicht-schwer (Grad ≤2)	10 (10,2)	2 (4,2)	2,449 [0,558; 10,741] 0,2351	2,614 [0,549; 12,432] 0,2273	0,060 [-0,022; 0,143] 0,1509
Schwer (Grad ≥3)	2 (2,0)	1 (2,1)	0,980 [0,091; 10,537] 0,9864	0,979 [0,087; 11,074] 0,9864	-0,000 [-0,050; 0,049] 0,9865
Grad 1 [d]	4 (30,8)	0	–	–	–

	AR101 N=98	Placebo N=48	RR [a] [95%-KI] p-Wert	OR [b] [95%-KI] p-Wert	RD [c] [95%-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)			
Grad 2 [d]	7 (53,8)	3 (75,0)	–	–	–
Grad 3 [d]	2 (15,4)	1 (25,0)	–	–	–
Grad 4	0	0	–	–	–
Grad 5	0	0	–	–	–
Schwerwiegend	2 (2,0)	1 (2,1)	0,980 [0,091; 10,537] 0,9864	0,979 [0,087; 11,074] 0,9864	-0,000 [-0,050; 0,049] 0,9865

a: Log-binomiale Regression mit der Variable Behandlung.
b: Logistische Regression mit der Variable Behandlung.
c: Binomiale Regression mit der Variable Behandlung.
d: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Episoden.
Placebo wurde als Referenzgruppe für OR, RR und RD herangezogen.
Ein RR und OR <1 bzw. ein RD <0 zeigen einen Vorteil für die Behandlung mit AR101 an.
AESI: engl. Adverse Events of Special Interest; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis; OR: engl. Odds Ratio; PT: engl. Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: engl. System Organ Class.

In Tabelle 4-50 sind die im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON) aufgetretenen unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (engl. adverse events of special interest, AESI) nach Art des UE und Schweregrad für das zu bewertende Arzneimittel AR101 und Placebo dargestellt.

Exposition mit Nahrungsmittelallergenen

Das AESI „Exposition mit Nahrungsmittelallergenen“ trat insgesamt bei 41,8 % der Probanden unter AR101 auf. Bei den Probanden unter Placebo waren 45,8 % betroffen. Dabei handelte es sich bei allen aufgetretenen Fällen um nicht-schwere UE. Für den Vergleich der AR101-Gruppe mit der Placebo-Gruppe betrug das RR für das Auftreten von versehentlichen Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen 0,913 (95 %-KI = [0,620; 1,343]; p = 0,6433) und zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen an. Keine der Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen wurde als behandlungsbedingt eingestuft. Bei keinem Probanden trat eine nicht-versehentliche Exposition mit Erdnussallergenen auf (siehe auch Tabelle 4-39). Eine getrennte Darstellung der Inzidenzen versehentlicher und nicht-versehentlicher Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.4.

Systemische allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion)

Von dem AESI „Systemische allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion)“ waren insgesamt 8,2 % der Probanden unter AR101 betroffen, während in der Placebo-Gruppe mit 8,3 % der Probanden für einen vergleichbaren Anteil diese Art des AESI berichtet wurde. Lediglich 2,0 % der Fälle im AR101 wurden als behandlungsbedingt beurteilt. Alle aufgetretenen anaphylaktischen Reaktionen waren dabei in ihrer Ausprägung nicht-schwer.

Zwischen den Behandlungsgruppen ließ sich hinsichtlich der Anzahl Probanden mit anaphylaktischen Reaktionen kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen (RR = 0,980; 95 %-KI = [0,310; 3,092]; p = 0,9720).

Gastrointestinale Symptome

Von dem AESI „Gastrointestinale Symptome“ waren 83,7 % der Probanden der AR101-Gruppe betroffen. In der Placebo-Gruppe traten diese bei 64,6 % der Probanden auf. Insgesamt wurden bei 45,9 % der Probanden unter AR101 und bei 20,8 % der Probanden unter Placebo aufgetretene gastrointestinale Symptome als behandlungsbedingt beurteilt. Auch bei diesem AESI waren alle aufgetretenen Ereignisse leicht bzw. moderat. Das entsprechende RR für gastrointestinale Symptome im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen betrug 1,296 (95 %-KI = [1,032; 1,626]; p = 0,0254) und zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von AR101 an.

Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit bzw. Hypersensitivität)

Das AESI „Allergische Reaktion“ trat bei 81,6 % der Probanden unter AR101 auf. Bei den Probanden unter Placebo waren vergleichbare 75,0 % betroffen. Unter AR101 wurde bei 64,3 % der Probanden dieses AESI als behandlungsbedingt eingestuft. Dies war für 52,1 % der Probanden unter Placebo der Fall, sodass nur ein geringer Unterschied zwischen beiden Armen vorlag. Dabei handelte es sich bei allen aufgetretenen Fällen ebenfalls um nicht-schwere UE. Für den Vergleich der AR101- mit der Placebo-Gruppe betrug das RR für das Auftreten allergischer Reaktionen 1,088 (95 %-KI = [0,902; 1,314]; p = 0,3780) und zeigte somit keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen an.

Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation

Von dem AESI „Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation“ waren insgesamt 11,2 % der Probanden unter AR101 betroffen, während in der Placebo-Gruppe für 4,2 % der Probanden entsprechende UE berichtet wurden. Nur bei 3,1 % der Probanden im AR101-Arm wurde die Verwendung von Adrenalin als behandlungsbedingt beurteilt. Zwischen den Behandlungsgruppen ließ sich hinsichtlich der Anzahl Probanden, für die Adrenalin als Notfallmedikation verwendetet wurde, kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen (RR = 2,694; 95 %-KI = [0,622; 11,676]; p = 0,1854).

Die nicht-schweren UE traten bei einem Anteil von 10,2 % der Probanden unter AR101 auf, während 4,2 % der Probanden des Placebo-Arms diese Art des nicht-schweren AESI aufwies. Die UE waren damit ebenfalls in keinem der beiden Behandlungsarme statistisch signifikant häufiger (RR = 2,449; 95 %-KI = [0,558; 10,741]; p = 0,2351).

Bei der „Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation“ waren 2,0 % der Probanden der AR101-Gruppe sowohl von schwerwiegenden als auch von schweren UE betroffen. Schwere und schwerwiegende UE traten in der Placebo-Gruppe vergleichbar bei 2,1 % der Probanden auf. Bei keinem der Fälle, in dem Adrenalin als Notfallmedikation zum Einsatz kam, wurde das Ereignis als behandlungsbedingt beurteilt.

Keines der schwerwiegenden UE, die zu einer Verwendung mit Adrenalin führten, wurde als behandlungsbedingt beurteilt. Keines dieser SUE im Zusammenhang mit Adrenalin war allergischer Natur. Die SUE waren in der AR101-Gruppe mit Asthma und mit einer RSV-(Respiratory-Syncytial-Virus) Infektion verbunden und mit einer Kohlenmonoxidvergiftung in der Placebo-Gruppe. Das entsprechende RR für die „Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation“ im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen betrug 0,980 (95 %-KI = [0,091; 10,537]; p = 0,9864). So ließ sich auch hinsichtlich schwerwiegender und schwerer AESI der „Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten in den beiden Behandlungsgruppen feststellen.

Unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen

Tabelle 4-51: Übersicht über unerwünschte Ereignisse ohne allergische Reaktionen (nicht erkrankungsbezogen) im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON)

	AR101 N=98	Placebo N=48	RR [a] [95%-KI] p-Wert	OR [b] [95%-KI] p-Wert	RD [c] [95%-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)			
Unerwünschte Ereignisse (UE)	95 (96,9)	47 (97,9)	0,990 [0,938; 1,045] 0,7168	0,674 [0,068; 6,653] 0,7354	-0,010 [-0,063; 0,043] 0,7170
Nicht-schwere UE (Grad ≤2)	95 (96,9)	47 (97,9)	0,990 [0,938; 1,045] 0,7168	0,674 [0,068; 6,653] 0,7354	-0,010 [-0,063; 0,043] 0,7170
Schwere UE (Grad ≥3)	5 (5,1)	2 (4,2)	1,224 [0,246; 6,084] 0,8044	1,237 [0,231; 6,618] 0,8041	0,009 [-0,062; 0,081] 0,7973
Schwerwiegende UE (SUE)	6 (6,1)	2 (4,2)	1,469 [0,308; 7,011] 0,6293	1,500 [0,291; 7,725] 0,6278	0,020 [-0,054; 0,093] 0,6035

a: Log-binomiale Regression mit der Variable Behandlung.
b: Logistische Regression mit der Variable Behandlung.
c: Binomiale Regression mit der Variable Behandlung.
Placebo wurde als Referenzgruppe für OR, RR und RD herangezogen.
Ein RR und OR <1 bzw. ein RD <0 zeigen einen Vorteil für die Behandlung mit AR101 an.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis; OR: engl. Odds Ratio; PT: engl. Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: engl. System Organ Class.

Tabelle 4-51 zeigt die im Verlauf der Studie ARC005 (POSEIDON) aufgetretenen unerwünschten Ereignisse unter Ausschluss allergischer Reaktionen.

Während des Studienverlaufs trat diese Art der UE bei 96,9 % der Probanden unter AR101 auf, während bei Probanden unter Placebo ein vergleichbarer Anteil von 97,9 % betroffen war. Es ließ sich somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen feststellen (RR = 0,990; 95 %-KI = [0,938; 1,045]; p = 0,7168).

Nicht-schwere UE ohne allergische Reaktionen wiesen 96,9 % der Probanden unter AR101 auf. Im Placebo-Arm waren 97,9 % der Probanden betroffen. Das RR für nicht-schwere UE ohne allergische Reaktionen belief sich wie bei UE insgesamt daher auf 0,990 und zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen an (95 %-KI = [0,938; 1,045]; p = 0,7168).

Der Anteil von Probanden im AR101-Arm mit schweren UE ohne allergische Reaktionen belief sich auf 5,1 %. Von den Probanden im Placebo-Arm wiesen 4,2 % schwere UE auf. Auch in dieser Kategorie von UE war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu erkennen (RR = 1,224; 95 %-KI = [0,246; 6,084]; p = 0,8044).

Schwerwiegende UE (SUE) ohne allergische Reaktionen wiesen 6,1 % der Probanden in der AR101-Gruppe auf. Im Placebo-Arm waren 4,2 % der Probanden betroffen. Das RR für SUE ohne allergische Reaktionen wurde mit 1,469 berechnet und zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen an (95 %-KI = [0,308; 7,011]; p = 0,6293).

Insgesamt lag somit in keiner Kategorie der nicht-allergischen UE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit AR101 und Placebo vor.

Zusammenfassung des Endpunkts Sicherheit

Die Erfassung von Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zVT ist zentraler Bestandteil einer Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Bei einer Allergen-Immuntherapie (AIT) ergibt sich dabei ein besonderer Umstand. Denn im Rahmen der Behandlung mit dem Ziel die Reaktionsschwelle klinisch relevant zu erhöhen (Desensibilisierung) werden dem Probanden die relevanten Allergene, gegen welche der Proband allergisch ist, in kontrollierter aufsteigender Dosierung verabreicht. Bei einer Immuntherapie besteht daher ein implizites Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen als Nebenwirkung der Behandlung. Diese nehmen hinsichtlich Frequenz und Intensität im Laufe der Behandlung ab. Trotz des Risikos für das Auftreten von allergischen Reaktionen ist die Allergen-Immuntherapie eine standardmäßig eingesetzte Behandlung, um Patienten zu desensibilisieren. Diese Erhöhung der zu allergischen Reaktionen führenden Allergenmenge geht einher mit dem Nutzen im Sinne des Zugewinns an Kontrolle und Minderung des Risikos einer schweren allergischen Reaktion nach versehentlicher Exposition mit dem entsprechenden Allergen (79-81).

Insgesamt traten in der Studie ARC005 (POSEIDON) bei einer vergleichbaren Mehrheit der Probanden beider Behandlungsarme UE auf: 98,0 % der Probanden unter AR101 und 97,9 % der Probanden unter Placebo. Der gleiche Anteil an Probanden hatte dabei leichte und moderate UE, sodass sich diesbezüglich kein grundsätzlicher Unterschied zwischen AR101 und Placebo erkennen ließ (RR = 1,000; 95 %-KI = [0,951; 1,052]; p = 0,9865). Die UE mit statistisch signifikantem Nachteil für AR101 im Vergleich zu Placebo waren limitiert auf die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und den PT „Erbrechen“ (RR = 1,698; 95 %-KI = [1,073; 2,687]; p = 0,0238).

Schwere UE wurden für lediglich 5,1 % der Probanden unter AR101 und 4,2 % der Probanden unter Placebo berichtet, was keinen Unterschied zwischen beiden Armen ergab (RR = 1,224; 95 %-KI = [0,246; 6,084]; p = 0,8044). Die grundsätzlich gute Verträglichkeit im Kontext der Risiko-Nutzen-Abschätzung spiegelt sich auch in einer geringen Abbruchrate aufgrund von UE wider. So wurde bei nur 6,1 % der Probanden unter AR101 die Therapie aufgrund auftretender UE abgebrochen (RR = 6,434; 95 %-KI = [0,370; 111,904]; p = 0,2014).

AESI werden grundsätzlich nach dem Interventionsarm selektiert, sodass sich in diesem Bereich regelhaft Nachteile für die Studienmedikation im Vergleich zur zVT beobachten

lassen. Für AR101 stehen insbesondere aus der Behandlung von Patienten in einem Alter von 4 bis 17 Jahren umfangreiche Erfahrungen aus Phase 3-Studien zur Verfügung, bei denen entsprechende AESI aufgetreten sind (siehe (23)). Dass diese AESI im hier vorliegenden Anwendungsgebiet von Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren in der überwiegenden Mehrheit nicht statistisch signifikant zwischen AR101 und Placebo unterschieden, verdeutlicht die sichere Anwendung von AR101 gerade im Bereich dieser vulnerablen Patientenpopulation (siehe oben unter „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“).

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.7 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.

[16] unbesetzt

- 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.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-52: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Region**	**Geschlecht**
Morbidität		
Desensibilisierung gegen Erdnuss		
Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (2043 mg kumulativ)		
ARC005	●	○
Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein (1043 mg kumulativ)		
ARC005	●	○
Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein (443 mg kumulativ)		
ARC005	●	○
Tolerieren von 2000 mg Erdnussprotein (4043 mg kumulativ)		
ARC005	○	○
Veränderung der maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein in der DBPCFC		

Endpunkt Studie	**Region**	**Geschlecht**
ARC005	n.d.	n.d.
Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit		
Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC, insgesamt		
ARC005	○	○
Maximale Symptomschwere der Exit-DBPCFC, nach SOC		
ARC005	○	○
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC		
ARC005	○	○
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC		
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC		
ARC005	n.d.	n.d.
Inzidenz allergischer Reaktionen nach Exposition mit Erdnussallergenen		
Inzidenz allergischer Reaktionen nach Exposition mit Erdnussallergenen		
ARC005	n.d.	n.d.
Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks		
Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks		
ARC005	n.d.	n.d.
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
UE, Gesamtrate		
ARC005	○	○
UE nach Schweregrad		
ARC005	○	○
UE nach SOC und PT		
ARC005	○	○
SUE nach SOC und PT		
ARC005	○	○
Nicht-schwere UE nach SOC und PT		
ARC005	○	○
Schwere UE nach SOC und PT		
ARC005	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse nach Schweregrad und SUE		
ARC005	○	○

Endpunkt Studie	**Region**	**Geschlecht**
UE ohne allergische Reaktion		
ARC005	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.		

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-53 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 4-53: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ARC005 (POSEIDON) und in den Subgruppen Geschlecht und Region

Endpunkt Studie	**Region**	**Geschlecht**
Morbidität		
Desensibilisierung gegen Erdnuss		
Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (2043 mg kumulativ)		
ARC005	0,7853	0,8763
Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein (1043 mg kumulativ)		
ARC005	0,3225	0,4224
Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein (443 mg kumulativ)		
ARC005	0,6735	**0,0024**
Tolerieren von 2000 mg Erdnussprotein (4043 mg kumulativ)		
ARC005	0,4748	0,6006
Veränderung der maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein in der DBPCFC		
ARC005	n.d.	n.d.
Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit		
Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC, insgesamt		
ARC005	0,5297	0,6369
Maximale Symptomschwere der Exit-DBPCFC, nach SOC		
ARC005	0,4385	0,8373
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC		
ARC005	0,6856	0,8218
Keine respiratorischen Symptome in der Exit-DBPCFC		
ARC005	0,6946	0,1802

Endpunkt Studie	**Region**	**Geschlecht**
Keine gastrointestinalen Symptome in der Exit-DBPCFC		
ARC005	0,8394	0,8348
Keine allergische Reaktion der Haut in der Exit-DBPCFC		
ARC005	0,3408	0,4683
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC		
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC		
ARC005	n.d.	n.d.
Inzidenz allergischer Reaktionen nach Exposition mit Erdnussallergenen		
Inzidenz allergischer Reaktionen nach Exposition mit Erdnussallergenen		
ARC005	n.d.	n.d.
Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks		
Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks		
ARC005	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse		
UE, Gesamtrate		
ARC005	0,8320	0,6168
UE nach Schweregrad		
ARC005	0,8320	0,6168
UE nach SOC und PT		
ARC005		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)		
Gesamt	0,6705	0,6522
Erbrechen (PT)	0,6689	0,1727
SUE nach SOC und PT		
ARC005	n.d.	n.d.
Nicht-schwere UE nach SOC und PT		
ARC005		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)		
Gesamt	0,6705	0,6522
Erbrechen (PT)	0,6689	0,1727
Schwere UE nach SOC und PT		
ARC005	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse		
Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit bzw. Hypersensitivität)		

Endpunkt Studie	**Region**	**Geschlecht**
ARC005	0,4111	0,7016
Systemische allergische Reaktion (Anaphylaktische Reaktion)		
ARC005	n.d.	0,5800
Gastrointestinale Symptome		
ARC005	0,6705	0,6522
Exposition mit Nahrungsmittelallergenen		
ARC005	0,1409	0,4474
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation		
ARC005	**0,0398**	n.d.
SUE von besonderem Interesse		
ARC005	n.d.	n.d.
Nicht-schwere UE von besonderem Interesse		
Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit bzw. Hypersensitivität)		
ARC005	0,4111	0,7016
Systemische allergische Reaktion (Anaphylaktische Reaktion)		
ARC005	n.d.	0,5800
Gastrointestinale Symptome		
ARC005	0,6705	0,6522
Exposition mit Nahrungsmittelallergenen		
ARC005	0,1409	0,4474
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation		
ARC005	**0,0457**	n.d.
Schwere UE von besonderem Interesse		
ARC005	n.d.	n.d.
UE ohne allergische Reaktion		
Gesamtzahl		
ARC005	0,8570	0,8387
Nicht-schwer		
ARC005	0,8570	0,8387
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.		

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.

Im Folgenden werden nur solche Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktionsterm von $p < 0,05$ dargestellt und diskutiert. Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen unabhängig vom jeweiligen Interaktionsterm ist in Anhang 4-G zu finden.

Desensibilisierung gegen Erdnuss

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Desensibilisierung gegen Erdnuss bei einer Dosierung von 300 mg Erdnussprotein

Subgruppe	AR101	Placebo	Behandlungseffekt		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [a] [95 %-KI] p-Wert	OR [b] [95 %-KI] p-Wert	RD [c] [95 %-KI] p-Wert
Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein (443 mg kumulativ); Interaktionsterm [d]: p = 0,0024					
Männlich	45/57 (78,9 %)	2/28 (7,0 %)	11,053 [2,888; 42,304] 0,0005	48,750 [10,113; 235,001] <0,0001	0,718 [0,576; 0,861] <0,0001
Weiblich	33/41 (80,5 %)	9/20 (45,0 %)	1,789 [1,077; 2,971] 0,0247	5,042 [1,562;16,270] 0,0068	0,355 [0,105; 0,604] 0,0053

a: Log-binomiale Regression mit der Variable Behandlung.

b: Logistische Regression mit der Variable Behandlung.

c: Binomiale Regression mit der Variable Behandlung.

d: Der p-Wert der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe wurde mit einem log-binomialen Regressionsmodell für die RR berechnet.

Placebo wurde als Referenzgruppe für OR, RR und RD herangezogen.

KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: engl. Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Für den Endpunkt Desensibilisierung gegen Erdnuss bei einer Dosierung von 300 mg Erdnussprotein ergab sich in der Subgruppenanalyse nach Geschlecht eine statistisch signifikante Interaktion (**p = 0,0024**, siehe Tabelle 4-54). Für die Subgruppe der männlichen Probanden zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von AR101 gegenüber Placebo (RR = 11,053; 95 %-KI = [10,113; 235,001]; p = 0,0005). Für die Subgruppe der weiblichen Probandinnen wurde anhand von einem RR von 1,789 ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen zum Vorteil von AR101 gezeigt (95 %-KI = [1,077; 2,971]; p = 0,0247). Die Effektschätzer in beiden Subgruppen waren gleichgerichtet und zeigten jeweils einen Vorteil der Therapie mit AR101 gegenüber einer Behandlung mit Placebo für das Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein an. Entsprechende statistisch signifikante Interaktionsterme für dieses Subgruppenmerkmal wurden für die anderen Dosisstufen in keinem weiteren auf der DBPCFC basierenden Endpunkte identifiziert. Es ist somit davon auszugehen, dass es sich um einen statistischen Zufallsbefund und nicht um eine bewertungsrelevante Effektmodifikation durch das Geschlecht der Probanden handelt.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) mit Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation

Subgruppe	AR101	Placebo	Behandlungseffekt		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [a] [95 %-KI] p-Wert	OR [b] [95 %-KI] p-Wert	RD [c] [95 %-KI] p-Wert
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation; Interkationsterm [d]: p = 0,0398					
Nordamerika	11/56 (19,6 %)	1/28 (3,6 %)	5,500 [0,747; 40,486] 0,0942	6,600 [0,807; 54,004] 0,0785	0,161 [0,036; 0,285] 0,0115
Europa	0/42 (0,0 %)	1/20 (5,0 %)	0,163 [0,007; 3,829] 0,2599	0,153 [0,006; 3,925] 0,2568	-0,060 [-0,175; 0,055] 0,3069

a: Log-binomiale Regression mit der Variable Behandlung.
b: Logistische Regression mit der Variable Behandlung.
c: Binomiale Regression mit der Variable Behandlung.
d: Der p-Wert der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe wurde mit einem log-binomialen Regressionsmodell für die RR berechnet.
Placebo wurde als Referenzgruppe für OR, RR und RD herangezogen.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: engl. Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Für die in Tabelle 4-55 dargestellten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) mit Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation ergab sich nach geografischer Region eine statistisch signifikante Interaktion (**p = 0,0398**). In der Subgruppe Nordamerika erhielten 19,6 % der mit AR101 behandelten Probanden Adrenalin als Notfallmedikation, während dies nur für 3,6 % der Probanden unter Placebo der Fall war. Somit zeigte sich ein numerischer Nachteil von AR101 zwischen beiden Studienarmen (RR = 5,500; 95 %-KI = [0,747; 40,486]; p = 0,0942). Hingegen erhielt kein mit AR101 behandelter Proband aus Europa Adrenalin als Notfallmedikation und nur 5,0 % der Probanden unter Placebo, sodass von keinem Unterschied zwischen beiden Studienarmen ausgegangen werden kann (RR = 0,163; 95 %-KI = [0,007; 3,829]; p = 0,2599). Damit zeigten sich hinsichtlich der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation in Abhängigkeit von der geografischen Region Unterschiede für den Studienarm mit AR101. Der Unterschied hinsichtlich der Anwendung von Adrenalin als Notfallmedikation bildet den in den beiden Regionen unterschiedlichen Versorgungsstandard ab. Darüber hinaus wurde ein entsprechend statistisch signifikanter Interaktionsterm in Abhängigkeit von der geografischen Region in anderen Endpunkten und bezüglich unerwünschter Ereignisse hingegen nicht identifiziert, sodass nicht von einer systematischen Effektmodifikation durch die geografische Region auszugehen ist.

Die meisten AESI mit Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation waren von leichtem Schweregrad, weshalb sich ähnliche Ergebnisse für nicht-schwere AESI dieser Kategorie zeigten (siehe Tabelle 4-56).

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) mit Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation

Subgruppe	AR101	Placebo	Behandlungseffekt		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [a] [95 %-KI] p-Wert	OR [b] [95 %-KI] p-Wert	RD [c] [95 %-KI] p-Wert
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation; Interaktionsterm [d]: p = 0,0457					
Nordamerika	10/56 (17,9%)	1/28 (3,6 %)	5,000 [0,673; 37,128] 0,1156	5,870 [0,712; 48,405] 0,1002	0,143 [0,021; 0,264] 0,0213
Europa	0/42 (0,0 %)	1/20 (5,0 %)	0,163 [0,007; 3,829] 0,2599	0,153 [0,006; 3,925] 0,2568	-0,060 [-0,175; 0,055] 0,3069

a: Log-binomiale Regression mit der Variable Behandlung.
b: Logistische Regression mit der Variable Behandlung.
c: Binomiale Regression mit der Variable Behandlung.
d: Der p-Wert der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe wurde mit einem log-binomialen Regressionsmodell für die RR berechnet.
Placebo wurde als Referenzgruppe für OR, RR und RD herangezogen.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: engl. Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Bei den meisten der AESI mit Adrenalin als Notfallmedikation handelte es sich um UE von leichtem Schweregrad, sodass die Ergebnisse für diese nicht-schweren AESI mit der entsprechenden Gesamtrate vergleichbar war. Daher war auch für nicht-schwere AESI mit Adrenalin als Notfallmedikation der Interaktionsterm für die Subgruppe geografische Region statistisch signifikant (**p = 0,0457**, siehe Tabelle 4-56).

In der Subgruppe Nordamerika wurde für 17,9 % der mit AR101 behandelten Probanden Adrenalin als Notfallmedikation bei nicht-schweren AESI eingesetzt, während dies für 3,6 % der Probanden unter Placebo der Fall war. Somit zeigte sich auch bei diesen nicht-schweren AESI ein numerischer Nachteil von AR101 zwischen beiden Studienarmen (RR = 5,000; 95 %-KI = [0,673; 37,128]; p = 0,1156). Unter AR101 benötigte kein Proband aus Europa Adrenalin als Notfallmedikation und nur 5,0 % der Probanden unter Placebo, sodass auch für nicht-schwere AESI von keinem Unterschied zwischen beiden Studienarmen ausgegangen werden kann (RR = 0,163; 95 %-KI = [0,007; 3,829]; p = 0,2599). Somit zeigten sich hinsichtlich der Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation bei nicht-schweren AESI abhängig von der geografischen Region Unterschiede für den AR101-Arm. Wie bereits für die Gesamtrate dieses AESI bildet der Unterschied hinsichtlich der Anwendung von Adrenalin als Notfallmedikation den in den beiden Regionen unterschiedlichen Versorgungsstandard ab. Ein entsprechend statistisch signifikanter Interaktionsterm in Abhängigkeit von der geografischen Region wurde in anderen Endpunkten und bezüglich unerwünschter Ereignisse jedoch nicht identifiziert, sodass nicht von einer systematischen Effektmodifikation durch die geografische Region auszugehen ist.

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).

Zu bewertendes Arzneimittel AR101

- ARC005 (POSEIDON) (2-11, 19, 39)

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 4-57: 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 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-58: 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 4-59: 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 4-60: 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 4-61: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
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 4.3.1.3.7.***

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 4-62: 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 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene 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 4-64: 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 4-65: 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 4.3.1.3.7.***

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 4-66: 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 4-67: 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 4.3.1.3.7.***

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.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von AR101 (Palforzia®) wurden die Studienunterlagen der pivotalen randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Studie ARC005 (POSEIDON) der Phase 3 herangezogen.

Evidenzstufe

Die Studie ARC005 (POSEIDON) ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase 3 und entspricht damit gemäß § 5 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA der höchsten Evidenzstufe Ib („randomisierte klinische Studien“) (38).

Studienqualität und Verzerrungspotenzial

Die Phase 3-Studie ARC005 (POSEIDON) ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von AR101 bei erdnussallergischen Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren. Die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität der Studie wurde anhand des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E) überprüft und als hoch bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Studie ARC005 (POSEIDON) wurde anhand der Cochrane-Kriterien im Anhang 4-F untersucht. Probanden, die alle Kriterien für den Studieneinschluss erfüllten, wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert einer Behandlung mit AR101 bzw. Placebo zugewiesen. Die Randomisierung war stratifiziert nach geografischer Region (Nordamerika und Europa). Die Randomisierungssequenz wurde von einem unabhängigen, nicht verblindeten Statistiker mittels eines Interactive Voice / web-based Response Systems (IXRS) durchgeführt, welches jedem Probanden eine individuelle Behandlungs-ID und den Behandlungsarm zuwies (AR101 vs. Placebo). Dadurch wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet war. Die an der Durchführung der Studie ARC005 (POSEIDON) beteiligten Probanden bzw. ihre Eltern, Prüfärzte, Mitarbeiter des Studienstandortes und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlung verblindet. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Probanden aufrechterhalten. Die erhobenen Endpunktdaten wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrungen geführt haben könnten. Daher wird das Verzerrungspotential für die Studie ARC005 (POSEIDON) als niedrig eingeschätzt.

In der Gesamtschau ergibt sich für die zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogene Studie damit eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Validität der Endpunkte

Die Validität der im Nutzendossier eingeschlossenen Endpunkte ist als hoch einzuschätzen (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Der Endpunkt „Desensibilisierung gegen Erdnuss“ wird in der für die Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie anhand des Tolerierens einer klinisch relevanten Dosis Erdnussprotein in einer DBPCFC, dem etablierten Goldstandard zur kontrollierten Exposition mit Nahrungsmittelallergenen und zur Quantifizierung des Niveaus der Desensibilisierung untersucht. Die DBPCFC wurde daher auch vom CHMP in einem Beratungsgespräch zur initialen Zulassung von AR101 als patientenrelevant akzeptiert (34, 61). Die Durchführung erfolgte grundsätzlich doppelblind, weder der Proband bzw. die Eltern noch der Prüfarzt wussten, ob es sich um tatsächliches Erdnussallergen oder geschmacklich maskiertes Placebo handelte. Die doppelblinde Beurteilung der Symptome auf Basis einer objektiven Einschätzung des Arztes und einer subjektiven Einschätzung des Probanden bzw. dessen Eltern stellt eine adäquate patientenrelevante Erhebung dar. Sie erlaubt daher die Erhebung patientenrelevanter Symptome in Reaktion auf Erdnussexposition und bestimmt das individuelle Niveau der

Desensibilisierung (33, 34, 61). Alle Probanden mussten in der Screening-DBPCFC gemäß Einschlusskriterien bis zu einer bestimmten niedrigen Dosis Erdnussprotein dosislimitierende (= nicht tolerierte) Symptome entwickeln. Zum Studienende durchliefen die Probanden diese Testung erneut. Das schrittweise Erreichen eines entsprechenden klinisch relevanten Schwellenwertes für die Desensibilisierung reflektiert einen Patientennutzen. Das Erreichen der Schwellenwerte von 1000, 600, 300 und 2000 mg sowie die Veränderung der maximal tolerierten Dosis in Relation zur Baseline wurden daher in der zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studie ARC005 (POSEIDON) untersucht und adäquat mit einer DBPCFC erhoben.

Der Endpunkt „Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit“ wurde ebenfalls mittels der DBPCFC erhoben. Eine detaillierte Beschreibung der DBPCFC findet sich bei der Beschreibung des Endpunktes „Desensibilisierung gegen Erdnuss“. Die maximale Symptomschwere wurde für alle Dosisstufen (1, 3, 10, 30, 100, bis maximal 300 mg) inklusive der nicht mehr tolerierten Dosis in der Screening-DBPCFC ermittelt. In der Exit-DBPCFC nach mindestens 12-monatiger Behandlung mit der Studienmedikation wurde die maximale Symptomschwere erneut bestimmt, für Dosen von 3, 10, 30, 100, 300, 600, 1000, bis maximal 2000 mg. Die Anzahl der verglichenen Dosisstufen war patientenindividuell unterschiedlich, da die Probanden in der Screening-DBPCFC eine unterschiedliche Reaktionsschwelle aufwiesen. Die Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Nahrungsmittelexposition wurde ebenfalls mittels der DBPCFC erhoben. In einem Beratungsgespräch (2019-B-309) erklärte der G-BA sowohl Symptomreduktion als auch das Erreichen von Symptomfreiheit als patientenrelevant (34). Da zu Beginn der pivotalen Studie ARC005 (POSEIDON) kein Proband bei der Simulation einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss symptomfrei blieb, stellt eine symptomfreie DBPCFC am Studienende für alle Probanden einen patientenrelevanten Unterschied im Vergleich zur Situation vor der Behandlung dar. Die generelle Reduktion der Symptomschwere bzw. das Erreichen von Symptomfreiheit nach versehentlicher Erdnussexposition entspricht somit einem relevanten Nutzen für Probanden.

Bei erdnussallergischen Patienten können bei Erdnussexposition darüber hinaus systemische allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen) auftreten. Diese anaphylaktischen Reaktionen können lebensbedrohlich sein und erfordern gemäß AWMF-Leitlinie eine ab dem Schweregrad II eine Behandlung mit Adrenalin (28). In der Studie ARC005 (POSEIDON) wurde die „Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation“ während der DBPCFC erfasst und wurde während der Screening- und Exit-DBPCFC zur Behandlung etwaiger Symptome nach Ermessen des behandelnden Arztes verwendet. Da das Auftreten leichter Symptome oftmals keine Behandlung mit Adrenalin erfordert, ist die Verwendung von Adrenalin ein direkter Indikator für die besondere Schwere einer Reaktion (13, 64). Eine versehentliche Erdnussexposition geschieht unwissentlich und führt unmittelbar zu allergischen Reaktionen. Daher werden Erdnussallergikern oder im Fall von Kleinkindern den Eltern in Notfallsets Adrenalin-Autoinjektoren zur (Selbst-) Behandlung zur Verfügung gestellt. Die Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen mit Adrenalin-Autoinjektoren führt aufgrund ihrer Invasivität zu einer hohen Bürde für den Patienten und dessen Eltern sowie des sozialen

Umfelds. Insbesondere für Kinder konnte zusätzlich zur Angst vor schweren Reaktionen gezeigt werden, dass sich der notwendige Einsatz eines Adrenalin-Autoinjektors trotz Schulung negativ auf die Lebensqualität auswirkt (65, 66). Zudem sind Eltern bzw. Erziehungsberechtigte oft nicht geschult oder fühlen sich trotz Schulung nicht sicher im Umgang mit der Notfallmedikation (47). So erfolgt der Einsatz von Adrenalin auch durch geschulte Eltern betroffener Kleinkinder häufig zu spät oder gar nicht. Eine Auswertung des europäischen Anaphylaxie-Registers zeigte, dass 14 % der Kinder unter 6 Jahren trotz Verschreibung eines Adrenalin-Autoinjektors keine entsprechende Therapie einer Anaphylaxie erhalten hatten (12). Unter Jugendlichen im Alter von 14 bis 17 Jahren lag dieser Wert bei 10 %. Ein Grund für die Unterversorgung jüngerer Kinder ist, dass Externe den Schweregrad der Symptome objektiv kaum einschätzen können und die Anaphylaxie oft nicht erkennen (82, 83). Auch dadurch wird der therapeutische Bedarf im hier vorliegenden Anwendungsgebiet der 1 bis einschließlich 3 Jahre alten vulnerablen Patientengruppe deutlich. 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.

Die „Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlicher und nicht-versehentlicher Exposition mit Erdnussallergenen“ wurde im Laufe der gesamten Studie erhoben (siehe Abschnitt 4.3.1.3.4). Alle Probanden innerhalb der zum Nachweis des Nutzens von AR101 herangezogenen Studie hielten eine strenge erdnussvermeidende Diät. Die Exposition gegenüber natürlichen Erdnussallergenen war daher eine in der Regel unbeabsichtigte Einnahme von Erdnüssen. Somit spiegelt das Auftreten von allergischen Reaktionen während des Behandlungszeitraums aufgrund von versehentlicher Erdnussexposition direkt das typische Leben eines Erdnussallergikers wider, bei dem allergische Reaktionen nach Erdnussexposition trotz Karenz auftreten. Allergische Symptome im Zusammenhang mit Erdnuss als auslösendes Allergen sind vom G-BA als patientenrelevant bestätigt worden (33, 34). Die langfristige Reduktion dieser Inzidenz durch eine Allergen-Immuntherapie stellt für Betroffene zwar grundsätzlich eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar. Da unter strikter Erdnusskarenz versehentliche Exposition mit diesem Allergen eher selten auftritt, kann eine Reduktion der Inzidenz allergischer Reaktionen als Folge einer solchen Exposition jedoch im Kontext einer klinischen Studie wie ARC005 (POSEIDON) trotz einem Jahr Studiendauer ggf. nur in geringem Umfang erfasst werden, sodass sich methodisch kein Therapieeffekt ableiten lässt.

Die „Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks“ wurde in der Studie ARC005 (POSEIDON) unabhängig von der Gabe der Studienmedikation erhoben. Während der DBPCFC wurde die Erfassung der Symptome wie für den Endpunkt „Desensibilisierung gegen Erdnuss“ beschrieben durchgeführt. Eine Reduktion der Häufigkeit lebensbedrohlicher allergischer Reaktionen stellt ein patientenrelevantes Therapieziel für Erdnussallergiker dar. Aufgrund der potenziell gravierenden Folgen eines anaphylaktischen Schocks ist der Endpunkt von direkter

und hoher Relevanz für die Patienten. Dies wurde auch in dem Beratungsgespräch vom 20. Oktober 2016 (2016-B-119) zu AR101 (Palforzia®) zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie vom G-BA bereits bestätigt (33).

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und gemäß AM-NutzenV § 2 Satz 3 per se patientenrelevant, da ein unmittelbarer Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten besteht (41). Die Sicherheit und Verträglichkeit von AR101 wurde in der Studie ARC005 (POSEIDON) anhand des Auftretens von unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) beurteilt. Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA Terminologie Version 21.1 in Systemorganklasse (engl. System Organ Class, SOC) und bevorzugten Term (engl. Preferred Term, PT) klassifiziert. Alle UE wurden von einem unabhängigen Daten- und Sicherheitsüberwachungsausschuss (engl. Data and Safety Monitoring Committee, DSMC) geprüft und überwacht. Die Erhebung und Dokumentation der UE wurden somit nach allgemeinen und international anerkannten unabhängigen Standards vorgenommen. Die Bedeutung der UE ist dabei in Abhängigkeit von ihrem Schweregrad, der Häufigkeit sowie der Reversibilität der Symptome zu betrachten.

Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen

Die Phase 3-Studie ARC005 (POSEIDON) ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von AR101 bei erdnussallergischen Kindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In der Studie ARC005 (POSEIDON) wurden 146 Probanden in 23 Studienzentren, davon 14 Studienzentren in Nordamerika (Vereinigte Staaten von Amerika) und 9 Studienzentren in Europa (Deutschland, Frankreich und Großbritannien), randomisiert ihrer Studienmedikation zugeteilt. Die Verwendung von multinationalen klinischen Daten kann mit Unsicherheiten assoziiert sein. Es gibt jedoch in der vorliegenden Indikation keine Hinweise darauf, dass die Herkunft der Probanden einen Einfluss auf den Therapieeffekt hat (siehe Subgruppenanalysen Region in Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Anhang 4-G). Die Studie ARC005 (POSEIDON) repräsentiert direkt den europäischen Versorgungskontext, da die Studie zum Teil in Europa durchgeführt wurde. In Deutschland existiert kein exklusiv geführtes Register zu Patienten mit Erdnussallergie, das einen detaillierten Abgleich der demografischen Charakteristika mit der Studienpopulation ermöglichen würde. Allerdings wird sowohl die Natur der Erkrankung als auch die empfohlene Behandlung innerhalb Europas als weitestgehend vergleichbar angesehen (13, 28, 49, 70-75). Die Studie ARC005 (POSEIDON) wird damit als relevant für den deutschen Versorgungskontext und die Studienergebnisse als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen.

Insgesamt ist die Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise der Studie ARC005 (POSEIDON) als hoch zu bewerten, woraus sich für die Ableitung der Aussagesicherheit ein Hinweis ergibt.

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.

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von AR101 (Palforzia®) basiert auf der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Phase 3-Studie ARC005 (POSEIDON). In Tabelle 4-68 sind alle im Nutzendossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus der Studie ARC005 (POSEIDON) aufgeführt. Die Ergebnisse zum Zusatznutzen von AR101 für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität und Sicherheit aus der Studie ARC005 (POSEIDON) sind in Tabelle 4-69 zusammengefasst.

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT ARC005 (POSEIDON) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ARC005
Mortalität	–	–	–
Morbidität	**Desensibilisierung gegen Erdnuss (DBPCFC)**	Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (2043 mg kumulativ)	X[1]
		Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein (1043 mg kumulativ)	X[1]
		Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein (443 mg kumulativ)	X[2]
		Tolerieren von 2000 mg Erdnussprotein (4043 mg kumulativ)	X[2]
		Veränderung der maximal tolerierten Dosis (MTD) Erdnussprotein	X[2]
	Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit (bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition, DBPCFC)	Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen (bis einschließlich 1000 mg) der Exit-DBPCFC, insgesamt	X[2]
		Maximaler Symptomschwere in allen getesteten Dosen (bis einschließlich 1000 mg) der Exit-DBPCFC, nach SOC	X[P]
		Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC (bis einschließlich 1000 mg bzw. 2000 mg)	X[2]
	Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC	Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation	X[2]
	Inzidenz allergischer Reaktionen nach Exposition mit Erdnussallergenen	Inzidenz allergischer Reaktionen nach versehentlicher und nicht-versehentlicher Exposition mit Erdnussallergenen	X[2]
	Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks	Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks (systemische allergische Reaktion mit Schweregrad ≥3)	X[2]
	Modulierung des Immunsystems	Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration	X[3]
		Veränderungen der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration	X[3]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	–	–	–
Sicherheit	**Unerwünschte Ereignisse (UE)**	UE (UE gesamt, schwerwiegende UE (SUE) und UE, die zum Therapieabbruch führten)	X[S]

		UE bzw. SUE nach Schweregrad	X^S
		UE und nicht-schwere UE, analysiert nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥10 % der Probanden in mindestens einem Arm oder bei ≥10 Probanden insgesamt und bei ≥1 % der Probanden in mindestens einem Arm auftraten)	X^S
		Schwere UE nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥5 % der Probanden in mindestens einem Arm auftraten oder bei ≥10 Probanden insgesamt und bei ≥1 % der Probanden in mindestens einem Arm auftraten)	X^S
		Auftreten von UE von besonderem Interesse, nach Schweregrad und SUE: • Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit bzw. Hypersensitivität) • Systemische allergische Reaktion (Anaphylaktische Reaktion) • Gastrointestinale Symptome mit längerer Dosisunterbrechung (> 7 aufeinanderfolgende Tage) oder die zu einem vorzeitigen Therapieabbruchführten • Exposition mit Nahrungsmittelallergenen • Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation	X^S
		UE ohne allergische Reaktion	X^S

X: Endpunkt wurde erhoben; X^1: primärer Endpunkt; X^2: sekundärer Endpunkt; X^3: pharmakodynamischer Endpunkt, nur in Modul 2 dargestellt;
X^S: Sicherheitsendpunkt; X^P: post-hoc berechneter Endpunkt.

DBPCFC: engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; MTD: maximal tolerierte Dosis; PT: engl. Preferred Term; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SOC: engl. System Organ Class;
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte

Tabelle 4-69: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie ARC005 (POSEIDON) einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

AR101 N=98	Placebo N=48	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
n (%)	n (%)			
Morbidität				
Desensibilisierung gegen Erdnuss [a]				
Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein				Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht-schwere) Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: Beträchtlich
67 (68,4)	2 (4,2)	16,420 [4,200; 64,190] <0,0001	49,839 [11,359; 218,686] <0,0001	
Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein				
72 (73,5)	3 (6,3)	11,797 [3,919; 35,508] <0,0001	41,929 [11,965; 146,936] <0,0001	
Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein				
78 (79,6)	11 (22,9)	3,481 [2,053; 5,904] <0,0001	13,197 [5,725; 30,421] <0,0001	
Tolerieren von 2000 mg Erdnussprotein				
60 (61,2)	1 (2,1)	29,479 [4,212; 206,315] 0,0007	74,763 [9,889; 565,223] <0,0001	
Veränderung der MTD von der Screening- zur Exit-DBPCFC in der $\log_{10}$ Skala				
MW: 1,38 SD: 0,821	MW: 0,29 SD: 0,970	Hedges‘ g: 1,493 95%-KI: 1,106; 1,880		
Reduktion der Symptomschwere [a]				
Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC bis einschließlich 1000 mg: ≥ moderat				Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht-schwere) Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: Beträchtlich
15 (15,3)	23 (47,9)	0,318 [0,183; 0,551] <0,0001	0,196 [0,089; 0,433] <0,0001	
Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC bis einschließlich 1000 mg: ≥ schwer				
2 (2,0)	2 (4,2)	0,488 [0,071; 3,357] 0,4658	0,477 [0,065; 3,498] 0,4665	

AR101 N=98	Placebo N=48	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
n (%)	n (%)			
Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition [a]				
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der DBPCFC bis einschließlich 1000 mg				Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht-schwere) Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: Beträchtlich
59 (60,2)	2 (4,2)	14,515 [3,705; 56,869] 0,0001	36,192 [8,247; 158,827] <0,0001	
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der DBPCFC bis einschließlich 2000 mg				
50 (51,0)	2 (4,2)	12,315 [3,131; 48,445] 0,0003	24,794 [5,670; 108,423] <0,0001	
Sicherheit				
Unerwünschte Ereignisse (UE)				
Gesamt				Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen
96 (98,0)	47 (97,9)	1,000 [0,951; 1,052] 0,9865	1,021 [0,090; 11,551] 0,9864	
Nicht-schwere UE (Grad ≤2)				
96 (98,0)	47 (97,9)	1,000 [0,951; 1,052] 0,9865	1,021 [0,090; 11,551] 0,9864	
Schwere UE (Grad ≥3)				
5 (5,1)	2 (4,2)	1,224 [0,246; 6,084] 0,8044	1,237 [0,231; 6,618] 0,8041	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)				
Gesamt				Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen
6 (6,1)	2 (4,2)	1,469 [0,308; 7,011] 0,6293	1,500 [0,291; 7,725] 0,6278	
UE, die zum Therapieabbruch führten				
Gesamt				Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen
6 (6,1)	0 (0,0)	6,434 [0,370; 111,904] 0,2014	6,816 [0,376; 123,551] 0,1942	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), gesamt				
5 (5,1)	0 (0,0)	5,444 [0,307; 96,481]	5,706 [0,309; 105,347]	

AR101 N=98	Placebo N=48	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
n (%)	n (%)			
		0,2479	0,2417	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC), gesamt				
4 (4,1)	0 (0,0)	4,455 [0,245; 81,088] 0,3129	4,619 [0,244; 87,564] 0,3080	
Gesamtraten UE, analysiert nach SOC und PT [b]				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)				Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen
Gesamt				
82 (83,7)	31 (64,6)	1,296 [1,032; 1,626] 0,0254	2,810 [1,265; 6,242] 0,0111	
Erbrechen (PT)				
52 (53,1)	15 (31,3)	1,698 [1,073; 2,687] 0,0238	2,487 [1,201; 5,150] 0,0142	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)				
Gesamt				
79 (80,6)	38 (79,2)	1,018 [0,855; 1,213] 0,8390	1,094 [0,464; 2,580] 0,8371	
Otitis Media/ Mittelohrentzündung (PT)				
4 (4,1)	7 (14,6)	0,280 [0,086; 0,910] 0,0343	0,249 [0,069; 0,898] 0,0337	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), gesamt				
79 (80,6)	37 (77,1)	1,046 [0,872; 1,255] 0,6303	1,236 [0,534; 2,860] 0,6204	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC), gesamt				
77 (78,6)	33 (68,8)	1,143 [0,920; 1,420] 0,2277	1,667 [0,766; 3,629] 0,1981	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC), gesamt				
61 (62,2)	25 (52,1)	1,195 [0,875; 1,633] 0,2630	1,517 [0,755; 3,049] 0,2422	

AR101 N=98	Placebo N=48	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
n (%)	n (%)			
Augenerkrankungen (SOC), gesamt				
21 (21,4)	12 (25,0)	0,857 [0,461; 1,593] 0,6258	0,818 [0,363; 1,843] 0,6282	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC), gesamt				
27 (27,6)	15 (31,3)	0,882 [0,520; 1,495] 0,6403	0,837 [0,394; 1,779] 0,6430	
Erkrankungen des Immunsystems (SOC), gesamt				
15 (15,3)	9 (18,8)	0,816 [0,385; 1,730] 0,5963	0,783 [0,315; 1,945] 0,5985	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC), gesamt				
15 (15,3)	2 (4,2)	3,673 [0,875; 15,419] 0,0754	4,157 [0,910; 18,981] 0,0660	
Psychiatrische Erkrankungen (SOC), gesamt				
14 (14,3)	2 (4,2)	3,429 [0,812; 14,482] 0,0937	3,833 [0,835; 17,607] 0,0841	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC), gesamt				
8 (8,2)	5 (10,4)	0,784 [0,271; 2,268] 0,6530	0,764 [0,236; 2,475] 0,6541	
Nicht-schwere UE (leicht und moderat) analysiert nach SOC und PT [b, c]				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)				Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen
Gesamt				
82 (83,7)	31 (64,6)	1,296 [1,032; 1,626] 0,0254	2,810 [1,265; 6,242] 0,0111	
Erbrechen (PT)				
52 (53,1)	15 (31,3)	1,698 [1,073; 2,687] 0,0238	2,487 [1,201; 5,150] 0,0142	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)				
Otitis Media/ Mittelohrentzündung (PT)				
4 (4,1)	7 (14,6)	0,280 [0,086; 0,910] 0,0343	0,249 [0,069; 0,898] 0,0337	

AR101 N=98	Placebo N=48	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
n (%)	n (%)			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)				
Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit bzw. Hypersensitivität), gesamt & nicht-schwer (Grad ≤ 2)				Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen
80 (81,6)	36 (75,0)	1,088 [0,902; 1,314] 0,3780	1,481 [0,646; 3,396] 0,3531	
Systemische allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion), gesamt & nicht-schwer (Grad ≤ 2)				
8 (8,2)	4 (8,3)	0,980 [0,310; 3,092] 0,9720	0,978 [0,279; 3,424] 0,9720	
Gastrointestinale Symptome, gesamt & nicht-schwer (Grad ≤ 2)				
82 (83,7)	31 (64,6)	1,296 [1,032; 1,626] 0,0254	2,810 [1,265; 6,242] 0,0111	
Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamt & nicht-schwer (Grad ≤ 2)				
41 (41,8)	22 (45,8)	0,913 [0,620; 1,343] 0,6433	0,850 [0,424; 1,704] 0,6471	
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamt				
11 (11,2)	2 (4,2)	2,694 [0,622; 11,676] 0,1854	2,908 [0,618; 13,680] 0,1766	

a: Ein RR > 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit AR101 an.
b: Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit AR101 an.
c: Es wurden nur statistisch signifikante Effekte für leichte UE nach SOC und PT dargestellt.
AESI: engl. Adverse Events of Special Interest; DBPCFC: engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; KI: Konfidenzintervall; LS: engl. least squares; MW: Mittelwert; MTD: Maximal tolerierte Dosis; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis; OR: engl. Odds Ratio; PT: engl. Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: engl. System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis.

Morbidität

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 wurde in der für die Nutzenbewertung von AR101 herangezogenen klinischen Studie ARC005 (POSEIDON) anhand des Tolerierens einer definierten Menge Erdnussprotein in einer DBPCFC untersucht (Tabelle 4-69).

Über den Verlauf der Studie wurde die Reaktionsschwelle für Erdnussprotein unter der Behandlung mit AR101 deutlich erhöht, sodass zur Exit-DBPCFC mehr als zwei Drittel (68,4 %) der Probanden 1000 mg Erdnussprotein tolerierten. Demgegenüber lag dieser Anteil bei Probanden unter Placebo am Studienende bei lediglich 4,2 %. Daraus ergab sich im Vergleich beider Studienarme ein RR von 16,420 (95 %-KI = [4,200; 64,190]; p-Wert <0,0001), welches somit einen statistisch signifikanten Vorteil von AR101 im Vergleich zu Placebo anzeigte. Auch bei einer Provokationsdosis von 600 mg lag ein statistisch signifikanter Vorteil von AR101 gegenüber Placebo vor, da 73,5 % der Probanden im AR101-Arm und 6,3 % der Probanden im Placebo-Arm diese Erdnussmenge tolerierten. Das entsprechende RR lag bei 11,797 (95 %-KI = [3,919; 35,508]; p-Wert <0,0001). Der Anteil von Probanden, die bei der Exit-DBPCFC 300 mg Erdnussprotein tolerierten, lag im AR101-Arm bei 79,6 % und im Placebo-Arm bei 22,9 %, woraus sich ein RR von 3,481 (95 %-KI = [2,053; 5,904]; p-Wert <0,0001) errechnen ließ und einen statistisch signifikanten Vorteil von AR101 angab. Die höchste getestete Menge von 2000 mg Erdnussprotein konnte mit 61,2 % die Mehrheit der Probanden unter Palforzia® tolerieren, während dies nur für 2,1 % der Probanden im Placebo-Arm der Fall war. Der statistisch signifikante Vorteil wurde anhand eines RR von 29,479 (95 %-KI = [4,212; 206,315]; p-Wert = 0,0007) deutlich.

Die mittlere Veränderung der maximal tolerierten Dosis des Erdnussproteins von der Screening- bis zur Exit-DBPCFC (im $\log_{10}$-Maßstab) betrug 1,38 (SD = 0,821) für die AR101-Gruppe und 0,29 (SD = 0,970) für die Placebo-Gruppe. Das entsprechende Hedges‘ g lag bei 1,493 (95 %-KI = [1,106; 1,880]) und zeigt einen sehr großen und für betroffene Kleinkinder klinisch relevanten Behandlungseffekt an.

In Deutschland ist die Erdnussallergie der häufigste Grund für eine Anaphylaxie bei Kindern (12-15). Auch wenn davon auszugehen ist, dass erdnussallergische Kleinkinder unter der Obhut ihrer Eltern weitestgehend vor einer Exposition mit Erdnuss geschützt sind, kann es trotz strikter Vermeidung zu einer versehentlichen Exposition mit dem Allergen kommen, das bereits in kleinen Mengen lebensbedrohliche Reaktion verursachen kann (16-18). Eine Allergen-Immuntherapie spielt prinzipiell in der Therapie von Allergien eine entscheidende Rolle: Durch eine erfolgreiche Desensibilisierung können die betroffenen Patienten ein hohes Maß an Kontrolle wiedererlangen, indem das Risiko einer schweren allergischen Reaktion nach einer im Alltag auftretenden versehentlichen Expositionen mit dem Allergen nachhaltig verringert wird. Das schrittweise Erreichen eines entsprechenden klinisch relevanten Schwellenwertes für die Desensibilisierung ist daher für Patienten von enormer Bedeutung.

Über den Studienverlauf der Studie ARC005 (POSEIDON) konnten Probanden unter der Therapie mit Palforzia® im Verumarm im Vergleich zu Placebo in für die Probanden relevantem Ausmaß deutlich höhere Mengen Erdnussprotein tolerieren. Die Menge von 2000 mg Erdnuss, welche zum Studienende von 61,2 % der Probanden im AR101 und von nur 2,1 % der Probanden im Placebo-Arm toleriert wurde, liegt deutlich über der einer versehentlichen Erdnussexposition unter Realbedingungen. Somit konnte der bedeutsame und zweckmäßige Behandlungseffekt einer Desensibilisierung gegen Erdnuss eindrucksvoll demonstriert werden. AR101 ermöglicht damit erstmals für Kinder im Alter von 1 bis

einschließlich 3 Jahren eine kausale Therapie der Erdnussallergie, die durch Erreichen einer bedeutsamen Desensibilisierung gegen Erdnuss allergische Reaktionen nach versehentlicher Exposition nachweisbar verringert und so durch die erstmalig gewonnene Kontrolle den Patienten und Angehörigen ein stress- und angstfreien Lebens-Alltag ermöglicht.

In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für den Endpunkt „Desensibilisierung gegen Erdnuss“ ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von AR101 für betroffene Kinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren mit Erdnussallergie ableiten.

Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit

Bei Patienten mit einer Allergie können bei Exposition mit dem entsprechenden Allergen allergische Symptome auftreten, welche insbesondere bei Erdnussallergie lebensbedrohlich sein können. Das Ziel einer Allergen-Immuntherapie ist es, Symptomen infolge von Exposition mit dem Allergen vorzubeugen oder diese zumindest zu mildern, um insbesondere schwere und potenziell lebensbedrohliche Symptome in einem patientenrelevanten Ausmaß zu verringern (z.B. ausgelöst durch Kontamination mit Erdnussprotein-Spuren in Nahrungsmitteln).

Die Symptomschwere der allergischen Reaktion auf eine Exposition mit Erdnuss bzw. die Symptomfreiheit wurden zum einen anhand der unter dem Endpunkt „Desensibilisierung gegen Erdnuss“ beschrieben DBPCFC ermittelt. Unabhängig von der Höhe der Provokationsdosis in der DBPCFC wurde pro Proband zusätzlich die Symptomschwere bei der maximal tolerierten Dosis (= maximale Symptomschwere) während der DBPCFC erhoben und zwischen den Behandlungsarmen verglichen. Die maximale Symptomschwere in der Exit-DBPCFC wurde damit unabhängig von der erreichten maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein an getestetem Erdnussprotein und unabhängig von des Schweregrades der Symptome während der Screening-DBPCFC dargestellt (Tabelle 4-69).

Reduktion der Symptomschwere

In der Screening-DBPCFC zu Beginn der Studie wurden bei allen Probanden dosislimitierende, d. h. vor allem moderate und schwere Symptome festgestellt. So erlebten über alle Dosen hinweg 45,9 % der Probanden im AR101-Arm und 54,2 % der Probanden im Placebo-Arm moderate Symptome in der Screening-DBPCFC (19). Schwere Symptome wurden dabei für 6,1 % der Probanden im AR101 und für 2,1 % der Probanden im Placebo-Arm berichtet. Zum Ende der Studie zeigten in der Exit-DBPCFC bei einer Dosis von bis einschließlich 1000 mg Erdnussprotein 15,3 % der Probanden in der AR101-Gruppe eine Symptomschwere von mindestens moderat, während in der Placebo-Gruppe 47,9 % der Probanden eine mindestens moderate Symptomschwere aufwiesen. Das Relative Risiko (RR) für den Vergleich beider Behandlungsgruppen betrug 0,318 (95 %-KI = [0,183; 0,551]; $p < 0,0001$) und zeigte so einen statistisch signifikanten Vorteil von AR101 an.

In der AR101-Gruppe zeigten während der Exit-DBPCFC zudem 2,0 % der Probanden eine mindestens schwere Symptomschwere, während in der Placebo-Gruppe 4,2 % der Probanden eine Symptomschwere von mindestens schwer aufwiesen. Das RR für den Vergleich von AR101- und Placebo-Behandlung bezüglich Symptomen von schwerer oder höherer Symptomschwere betrug 0,488 (95 %-KI = [0,071; 3,357]; $p = 0,4658$).

Erreichen von Symptomfreiheit

In der AR101-Gruppe zeigten 60,2 % der Probanden in der Exit-DBPCFC bei allen Dosen bis 1000 mg keine Symptome. In der Placebo-Gruppe wurde hingegen bei nur 4,2 % der Probanden Symptomfreiheit festgestellt. Beim Vergleich der beiden Behandlungsgruppen ergab sich damit im RR ein statistisch hoch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit AR101 (RR = 14,515; 95 %-KI = [3,705; 56,869]; p = 0,0001).

Auch bei der doppelten Dosis von bis zu 2000 mg war ein ähnlicher Unterschied erkennbar. So zeigten etwa die Hälfte (51,0 %) der Probanden unter AR101 bei der Exit-DBPCFC keine Symptome, während der Anteil von Probanden unter Placebo erneut bei lediglich 4,2 % lag. Beim Vergleich von Interventions- und Placebo-Arm zeigte sich weiterhin der statistisch signifikante Vorteil von AR101 gegenüber Placebo (RR = 12,315; 95 %-KI = [3,131; 48,445]; p = 0,0003).

Gesamtschau für Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit

Bis zur Zulassungserweiterung von AR101 existierte keine effektive Therapie für Kleinkinder mit Erdnussallergie: Der aktuelle Versorgungsstandard kombinierte lediglich eine strikte Erdnusskarenz und das Vorhalten eines Adrenalin-Autoinjektors durch die Eltern zur Behandlung allergischer Reaktionen nach versehentlicher Exposition. Versehentliche Expositionen können trotz strikter Erdnussvermeidung der Betroffenen auftreten und stellen nicht nur eine Einschränkung der Lebensqualität, sondern auch eine Gefährdung der psychischen und physischen Gesundheit dar. Durch ihre Erdnussallergie leiden Kleinkinder unter potenziell schweren allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnussallergen. Durch die strikte Erdnusskarenz und die grundsätzliche Angst vor einer versehentlichen Exposition und deren potenziellen schweren Folgen leidet zudem auch das Umfeld der betroffenen Kleinkinder unter der Allergie. Denn die Symptomschwere einer Reaktion ist nicht vorhersagbar. So kann bei einem Probanden mit zuletzt leichter Reaktion bei erneuter Exposition mit Erdnussspuren eine lebensbedrohliche Symptomatik auftreten. Daher sind die (a) Reduktion der Symptomschwere sowie insbesondere (b) die Freiheit von Symptomen nach versehentlicher Erdnussexposition zentrale Therapieziele, um die Last der Erkrankung für die Betroffenen bzw. ihrer Eltern zu lindern und ihnen gleichzeitig auch die Angst vor schwereren Reaktionen zu nehmen.

Die Ergebnisse der ARC005 (POSEIDON) zeigen eindrucksvoll, dass AR101 im Vergleich zu Placebo bei Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren statistisch signifikant wirksamer ist, um die Symptomschwere bei Patienten mit Erdnussallergie zu reduzieren und sogar eine Symptomfreiheit nach versehentlicher Exposition zu erreichen. Damit ermöglicht AR101 mit der nun erfolgten Zulassungserweiterung auch Kleinkindern erstmals den Zugang zu einer kausalen Therapie, die diesen therapeutischen Bedarf signifikant und bedeutsam adressiert.

In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für den Endpunkt „Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit“ ein **Hinweis für einen beträchtlichen**

Zusatznutzen von AR101 für betroffene Kinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren mit Erdnussallergie ableiten.

Sicherheit

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung. Alle unerwünschten Ereignisse (UE) und schwerwiegenden UE (SUE) wurden in der Studie ARC005 (POSEIDON) gemäß MedDRA Terminologie Version 21.1 kodiert und nach SOC und PT klassifiziert. Alle UE wurden von einem unabhängigen Daten- und Sicherheitsüberwachungsausschuss (engl. Data and Safety Monitoring Committee, DSMC) geprüft und überwacht. Die Erhebung und Dokumentation der UE wurden somit nach allgemeinen und international anerkannten unabhängigen Standards vorgenommen.

Gesamtraten UE, analysiert nach SOC und PT

Grundsätzlich zeigten sich bei der Behandlung von Kleinkindern mit AR101 keine neuen Sicherheitssignale gegenüber bisherigen Erfahrungen aus klinischen Studien und dem Praxisalltag zur Behandlung von Kindern im Alter von 4 bis 17 Jahren. Hinsichtlich der meisten Kategorien war die Sicherheit von AR101 in der Studie ARC005 (POSEIDON) bei der Behandlung von Kleinkindern mit der von Placebo vergleichbar.

Insgesamt traten im Verlauf der Studie bei 98,0 % der Probanden unter AR101 und bei 97,9 % der Probanden unter Placebo UE auf. Damit war der Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant (RR = 1,000; 95 %-KI = [0,951; 1,052]; p = 0,9865). Die überwiegende Mehrheit dieser UE war von leichter oder moderater Ausprägung, sodass die Ergebnisse für nicht-schwere UE vergleichbar waren. Auch für den geringen Anteil an schweren UE, welche bei 5,1 % der Probanden unter AR101 und 4,2 % der Probanden unter Placebo auftraten, wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen beobachtet (RR = 1,224; 95 %-KI = [0,246; 6,084]; p = 0,8044). Darüber hinaus wurden bei lediglich 6,1 % der Probanden im AR101-Arm und bei 4,2 % der Probanden im Placebo-Arm SUE erfasst, welche sich zwischen beiden Armen ebenfalls nicht statistisch signifikant unterschieden (RR = 1,469; 95 %-KI = [0,308; 7,011]; p = 0,6293).

Lediglich in zwei der SOC waren statistisch signifikante Unterschiede zwischen der AR101-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu erkennen (Tabelle 4-69). Das betraf zum einen die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Diese UE traten bei 83,7 % der Probanden der AR101-Gruppe auf. Von den Probanden unter Placebo waren 64,6 % von UE des Gastrointestinaltrakts betroffen. Diese UE waren entweder leicht oder moderat im Schweregrad, schwere UE traten in dieser SOC nicht auf (siehe auch AESI). Für den Vergleich der AR101-Gruppe mit der Placebo-Gruppe betrug das RR für UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ 1,296 (95 %-KI = [1,032; 1,626]; p = 0,0254) und zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von AR101 an. Innerhalb dieser SOC trat weiterhin bei 53,1 % der mit AR101 behandelten Probanden Erbrechen (PT) auf. Im Placebo-Arm betrug der Anteil 31,3 %. Dementsprechend ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied für diesen PT zugunsten von Placebo (RR = 1,698; 95 %-KI = [1,073; 2,687]; p = 0,0238). Insgesamt führten UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei

nur 5,1 % der Probanden unter AR101 zum Therapieabbruch. Dieser Unterschied war im Vergleich zum Placebo-Arm, in dem keine Therapieabbrüche auftraten, nicht statistisch signifikant (RR = 5,444, 95 5-KI = [0,307; 96,481]; p = 0,2479).

Bei der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen in dem PT „Otitis Media/Mittelohrentzündung“. In der AR101-Gruppe waren lediglich 4,1 % der Probanden davon betroffen, während in der Placebo-Gruppe für 14,6 % der Probanden eine Otitis Media berichtet wurde. Das entsprechende RR für Otitis Media/Mittelohrentzündung (PT) im Vergleich der AR101-Gruppe zur Placebo-Gruppe betrug 0,280 (95 %-KI = [0,086; 0,910]; p = 0,0343). Der statistisch signifikante Unterschied war für diesen PT zugunsten von AR101.

Nicht-schwere UE (leicht und moderat) analysiert nach SOC und PT

Wie bei den Gesamtraten UE analysiert nach SOC und PT waren auch bei den nicht-schweren UE (leicht und moderat) lediglich in den zwei bereits beschriebenen SOC statistisch signifikante Unterschiede zwischen der AR101-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu erkennen (Tabelle 4-69). Dabei traten bei 83,7 % der Probanden unter AR101 UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auf. Von den Probanden unter Placebo waren 64,6 % von UE des Gastrointestinaltrakts betroffen. Für den Vergleich der AR101-Gruppe mit der Placebo-Gruppe betrug das RR für leichte und moderate UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ 1,296 (95 %-KI = [1,032; 1,626]; p = 0,0254) und zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von AR101 an. Innerhalb dieser SOC trat weiterhin bei 53,1 % der mit AR101 behandelten Probanden Erbrechen (PT) von leichtem und moderatem Schweregrad auf. Im Placebo-Arm betrug der Anteil 31,1 %. Dementsprechend ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied für nicht-schweres Erbrechen (PT) zuungunsten von AR101 (RR = 1,698; 95 %-KI = [1,073; 2,687]; p = 0,0238).

Da es sich auch bei den UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ um überwiegend leichte und modere Ereignisse handelte, ergab sich wie für die Gesamtraten ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen für den PT „Otitis Media/ Mittelohrentzündung“. Die Patientenanteile entsprachen daher derer der Gesamtraten (siehe oben). Das entsprechende RR für Otitis Media im Vergleich der AR101-Gruppe zur Placebo-Gruppe betrug somit erneut 0,280 (95 %-KI = [0,086; 0,910]; p = 0,0343). Der statistisch signifikante Unterschied war für diesen PT zugunsten von AR101.

Gegenüberstellung der UE der Studien ARC005 (POSEIDON) und ARC003 (PALISADE)

Tabelle 4-70: Gegenüberstellung ausgewählter unerwünschter Ereignisse im Verlauf der Studien ARC005 (POSEIDON) und ARC003 (PALISADE)

Studie	**ARC005**			**ARC003 [b]**		
Gesamte Behandlungsphase	**AR101 N=98**	**Placebo N=48**	**RR [a] [95%-KI] p-Wert**	**AR101 N=372**	**Placebo N=124**	**RR [a] [95%-KI] p-Wert**
	n (%)	**n (%)**		**n (%)**	**n (%)**	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	6 (6,1)	2 (4,2)	1,469 [0,308; 7,011] 0,6293	8 (2,2)	1 (0,8)	2,67 [0,34; 21,11] 0,462
Schwere UE (Symptomschwere ≥ schwer)	5 (5,1)	2 (4,2)	1,224 [0,246; 6,084] 0,8044	16 (4,3)	1 (0,8)	5,33 [0,71; 39,81] 0,085
UE, die zum Therapieabbruch führten	6 (6,1)	0 (0,0)	6,434 [0,370; 111,904] 0,2014	43 (11,6)	2 (1,6)	7,17 [1,76; 29,15] <0,001
Systemische allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion)	8 (8,2)	4 (8,3)	0,980 [0,310; 3,092] 0,9720	53 (14,3)	4 (3,2)	4,42 [1,63; 11,96] <0,001
Schwere systemische allergische Reaktion	0 (0)	0 (0)	–	1 (0,3)	0 (0)	1,01 [0,04; 24,53] 0,728
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) [c]	82 (83,7)	31 (64,6)	1,296 [1,032; 1,626] 0,0254	319 (85,75)	86 (69,35)	1,2364 [1,0921; 1,3998] <0,0001
Erbrechen (PT)	52 (53,1)	15 (31,3)	1,698 [1,073; 2,687] 0,0238	138 (37,1)	47 (37,9)	–
Abdominalschmerz (PT)	1 (1,0)	1 (2,1)	–	194 (52,2)	30 (24,2)	2,16 [1,56; 2,99]

Studie	ARC005			ARC003 [b]		
						<0,001
Schmerzen Oberbauch (PT)	14 (14,3)	4 (8,3)	1,714 [0,596; 4,929] 0,3172	152 (40,9)	26 (21,0)	1,95 [1,36; 2,80] <0,001
Oraler Pruritus (PT)	10 (10,2)	2 (4,2)	2,449 [0,558; 10,741] 0,2351	151 (40,6)	20 (16,1)	2,52 [1,65; 3,83] <0,001
Parästhesie oral (PT)	1 (1,0)	–	–	65 (17,5)	8 (6,5)	2,71 [1,34; 5,48] 0,005
Engegefühl des Halses (PT)	n.b.	–	–	86 (23,1)	8 (6,5)	3,58 [1,79; 7,18] <0,001
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)	8 (8,2)	5 (10,4)	0,784 [0,271; 2,268] 0,6530	48 (12,9)	3 (2,4)	5,33 [1,69; 16,82] 0,001

a: Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit AR101 an.

b: Berechnungen aus dem Beschluss der bereits vom G-BA bewerteten Indikation von AR101 für Kinder im Alter von 4 bis einschließlich 17 Jahren (24, 25).

c: Berechnungen für die ARC003 aus Modul 4 des Dossiers zu AR101 für die Indikation Kinder im Alter von 4 bis einschließlich 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie (23)

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis; n.b.: nicht berichtet; OR: engl. Odds Ratio; PT: engl. Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: engl. System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis.

Gesamtschau zur Sicherheit

In der Studie ARC005 (POSEIDON) zeigten sich insgesamt sowohl bei Probanden unter AR101 als auch bei Probanden unter Placebo verschiedene UE. Diese waren in beiden Behandlungsarmen in der überwiegenden Mehrheit von leichtem und moderatem Schweregrad. Nur sehr wenige und zwischen AR101 und Placebo vergleichbare Patientenanteile zeigten darüber hinaus schwere oder schwerwiegende UE. Lediglich in einer SOC (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) zeigten sich statistisch signifikante Nachteile von AR101 im direkten Vergleich zu Placebo, welche ebenfalls nur leicht und moderat im Schweregrad waren. Gleiches galt für eine weitere SOC (Infektionen und parasitäre Erkrankungen) mit einem statistisch signifikanten Vorteil von AR101. Sämtliche weiteren aufgetretenen UE waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsarmen. Auch traten unter AR101 nicht statistisch signifikant mehr Therapieabbrüche auf. Insgesamt konnten bei Kindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren unter der Behandlung mit AR101 weder eine größere Häufigkeit noch eine Veränderung in der Ausprägung unerwünschter Ereignisse im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden. So ergaben sich weder Hinweise für einen Zusatznutzen noch für einen höheren Schaden (siehe Tabelle 4-69 und Abschnitt 4.3.1.3.6).

Grundsätzlich sind die für Kleinkinder in der Studie ARC005 (POSEIDON) beobachteten UE mit denen vergleichbar, welche für ältere Kinder im Alter von 4 bis einschließlich 17 Jahren in der vergleichbaren Studie ARC003 (PALISADE) dokumentiert wurden. Jedoch war bei den älteren Kindern (ARC003, PALISADE) das Auftreten von UE in mehreren Kategorien statistisch signifikant zum Nachteil von AR101 (siehe Tabelle 4-70). Dies traf auf mehrere SOC bzw. PT zu. Auch die Therapieabbrüche aufgrund von UE waren im Gegensatz zur Anwendung bei Kleinkindern (ARC005, POSEIDON) bei Kindern der Studie ARC003 (PALISADE) statistisch signifikant höher unter AR101 als unter Placebo.

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse zu den UE von Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren (ARC005, POSEIDON) und Kindern ab einem Alter von 4 bis einschließlich 17 Jahren (ARC003, PALISADE) verdeutlicht, dass sich aus der frühzeitigen Intervention mit AR101 ein Vorteil für Kleinkinder im Vergleich zu älteren Kindern ergeben kann: Kleinkinder befinden sich in einer Phase, in der weniger und vor allem weniger schwere unerwünschte Ereignisse unter der Therapie auftreten (siehe Tabelle 4-70). Damit unterstreichen die Ergebnisse bezüglich der Sicherheit von AR101 im vorliegenden Anwendungsgebiet die Vorteile des unter Modul 3 näher erläuterten „Window of Opportunity“: In diesem Zeitfenster kann bei Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren eine frühe Allergen-Immuntherapie erfolgreich den weiteren Verlauf der Allergie positiv im Sinne einer länger andauernden, nachhaltigen Toleranzinduktion beeinflussen (20-22). Diese erhöhte Effektivität im „Window of Opportunity“ geht einher mit einer höheren Sicherheit und Verträglichkeit bei der frühen Anwendung von AR101 zur oralen Immuntherapie bei allergischen Kleinkindern von 1 bis einschließlich 3 Jahren (siehe Modul 3).

Zusammenfassend zeigte sich, dass die Behandlung mit AR101 nicht zu einem bedeutsam häufigeren Auftreten von UE führte. Diese Ergebnisse unterstreichen das günstige Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von AR101 für Kinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren. In

der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die Endpunkte zur Sicherheit ein Zusatznutzen nicht belegen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die Erdnussallergie ist eine schwere chronische Erkrankung, deren bisheriges Management für Patienten von 1 bis einschließlich 3 Jahren in Deutschland auf strikte Erdnussvermeidung und symptomatische Behandlung von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition limitiert ist. Das stets präsente Risiko einer allergischen Reaktion nach versehentlicher Exposition trotz alltäglichen Einschränkungen führt zu einem erhöhten Stresserleben, Angstzuständen und einer Beeinträchtigung des Alltags von Betroffenen und Eltern. Der derzeitige Versorgungsstandard der Erdnussallergie für Patienten von 1 bis einschließlich 3 Jahren stellt keine Therapie der zugrunde liegenden Krankheit dar: Ohne eine kausale Therapie treten weiterhin potenziell schwere allergische Reaktionen nach Erdnussexposition auf.

Der hohe therapeutische Bedarf nach einer Therapie, die die Krankheit kausal behandelt und dadurch nachweisbar allergische Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnuss im Alltag verringert, wird mit AR101 erfolgreich adressiert. Die Behandlung mit AR101 ist wirksam, weist ein konsistentes, kontrollierbares und gut handhabbares Sicherheitsprofil auf und wird von den behandelten Patienten bzw. ihren Eltern in überwiegendem Maße befürwortet, wie bereits in der zugelassenen Indikation für Kinder im Alter von 4 bis 17 Jahren gezeigt werden konnte. Damit stellt AR101 eine bedeutende Behandlungsoption in der derzeit alternativlosen und unzureichenden Behandlung der Erdnussallergie für die vulnerable Patientengruppe der Kleinkinder dar. Die orale Immuntherapie mit AR101 kann den Schweregrad von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnuss reduzieren und verringert damit nachweislich die Krankheitslast der Kleinkinder.

In der hier bewerteten Population von Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren ist der Behandlungseffekt in Wirksamkeit und Sicherheit nochmals deutlich verbessert. Zum einen tolerierten in der pivotalen Studie ARC005 (POSEIDON) mehr als die Hälfte (61,2 %) der eingeschlossenen Probanden im Verum-Arm eine Provokationsdosis von 2000 mg Erdnussprotein und über zwei Drittel (68,4 %) konnte eine klinisch relevante Menge von 1000 mg Erdnussprotein tolerieren. Darüber hinaus wiesen etwa die Hälfte (51,0 %) der Probanden bei 2000 mg Erdnussprotein und 60,2 % der Probanden bei 1000 mg Erdnussprotein während der DBPCFC keinerlei Symptome (Symptomfreiheit) auf. Zum anderen traten weniger Nebenwirkungen auf, insbesondere die systemischen allergischen Reaktionen waren im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant unterschiedlich. Dies war dagegen bei Patienten von 4 bis 17 Jahren der Fall (23-25). Darüber hinaus gibt es Hinweise auf weitere positive Langzeiteffekte: Neben dem nachgewiesenen Behandlungseffekt von AR101 (Palforzia®) zur Erhöhung der tolerierten Erdnussmenge kann jenes frühe therapeutische Eingreifen die weitere Entwicklung oder Verschlimmerung der Erdnussallergie verhindern und eine länger andauernde, nachhaltige Toleranzinduktion bewirken („Window of Opportunity“) (20-22, 26).

Damit deckt AR101 erfolgreich den therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet und erweitert die therapeutischen Möglichkeiten. In der Gesamtschau zum medizinischen Zusatznutzen ergibt sich für die Zielpopulation von AR101, Kinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie, insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT.

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 4-71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten im Alter von 1 bis 3 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:

[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.

– 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 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. 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.
2. Aimmune Therapeutics Inc. Peanut Oral Immunotherapy Study of Early Intervention for Desensitization 2018 [Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03736447.
3. Aimmune Therapeutics Inc. Peanut Oral Immunotherapy Study of Early Intervention for Desensitization (POSEIDON) 2019 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001749-15.
4. Aimmune Therapeutics Inc. Peanut Oral Immunotherapy Study of Early Intervention for Desensitization (POSEIDON). NCT03736447 2018 [Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03736447.
5. Aimmune Therapeutics Inc. Peanut Oral Immunotherapy Study of Early Intervention for Desensitization. EUCTR2018-001749-15-FR 2019 [Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001749-15-FR.
6. Aimmune Therapeutics Inc. Peanut Oral Immunotherapy Study of Early Intervention for Desensitization (POSEIDON). EUCTR2018-001749-15-IE 2019 [Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001749-15-IE.
7. Du Toit G, Brown KR, Vereda A, Irani A-M, Tilles S, Ratnayake A, et al. Oral Immunotherapy for Peanut Allergy in Children 1 to Less Than 4 Years of Age. NEJM evidence. 2023;2(11):EVIDoa2300145.
8. Du Toit G, Ratnayake A, Irani AM, Norval D, Brown K, Vickery B, et al. Safety Of Peanut (Arachis hypogaea) Allergen Powder-dnfp Oral Immunotherapy In Individuals With

Peanut Allergy Aged 1 To <4 Years (POSEIDON Trial). Journal of allergy and clinical immunology. 2023;151(2):AB30.
9. Euctr DE. Peanut Allergy Study [Trial registry record]. 2019 [Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001749-15-DE.
10. Nct. Peanut Oral Immunotherapy Study of Early Intervention for Desensitization [Trial registry record]. 2018 [Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03736447.
11. Vickery B, du Toit G, Ratnayake A, Blumchen K, Sharma V, Chapman J, et al. Baseline Clinical and Immunologic Characteristics of Children Screened in the Peanut Oral Immunotherapy Study of Early Intervention for Desensitization (POSEIDON) Trial. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2022;149(2 Supplement):AB31.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Dolle-Bierke S, Hofer V, Francuzik W, Naher AF, Bilo MB, Cichocka-Jarosz E, et al. Food-Induced Anaphylaxis: Data From the European Anaphylaxis Registry. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11(7):2069-79 e7.
16. Maris I, Dolle-Bierke S, Renaudin JM, Lange L, Koehli A, Spindler T, et al. Peanut-induced anaphylaxis in children and adolescents: Data from the European Anaphylaxis Registry. Allergy. 2021;76(5):1517-27.
17. 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.
18. Lieberman JA, Gupta RS, Knibb RC, Haselkorn T, Tilles S, Mack DP, et al. The global burden of illness of peanut allergy: A comprehensive literature review. Allergy. 2020;76(5):1367-84.
19. Aimmune Therapeutics. Clinical Study Report: Peanut Oral Immunotherapy Study of Early Intervention for Desensitization (ARC005, POSEIDON). 2022.
20. Jones SM, Kim EH, Nadeau KC, Nowak-Wegrzyn A, Wood RA, Sampson HA, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy in children aged 1-3 years with peanut allergy (the Immune Tolerance Network IMPACT trial): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2022;399(10322):359-71.
21. Jeimy S, Yu N, Chan ES, Cook V. Oral immunotherapy for treatment of food allergy in infants and preschoolers. CMAJ. 2024;196(23):E790-E1.
22. Landry V, Lewis R, Lewis W, MacDonald L, Carson B, Chandra K, et al. Safety and adherence of early oral immunotherapy for peanut allergy in a primary care setting: a retrospective cross-sectional study. Allergy Asthma Clin Immunol. 2024;20(1):57.
23. G-BA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Aimmune Therapeutics GmbH, AR101, entfettetes Pulver von Arachis hypogaea L., semen (Erdnüsse) (Palforzia®), Modul 4A, Vorgangsnummer 2021-10-15-D-666. 2021.
24. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Erdnussprotein als entfettetes Pulver von Arachis hypogaea L., semen (Erdnüsse) (Erdnussallergie, ≥ 4 Jahre), Stand: 07.04.2022. 2022.
25. G-BA. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Erdnussprotein als entfettetes Pulver von Arachis hypogaea L., semen (Erdnüsse), Stand: 07.04.2022. 2022.
26. Du Toit G, Brown KR, Vereda A, Irani AM, Tilles S, Ratnayake A, et al. Oral Immunotherapy for Peanut Allergy in Children 1 to Less Than 4 Years of Age. NEJM Evid. 2023;2(11):EVIDoa2300145.
27. EMA. Palforzia® EPAR-Produktinformation, Stand: 01.2025. 2025.
28. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, Fuchs T, et al. Guideline (S2k) on acute therapy and management of anaphylaxis: 2021 update: S2k-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Society for Neonatology and Pediatric Intensive Care (GNPI), the German Society of Dermatology (DDG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Respiratory Society (DGP), the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE). Allergo J Int. 2021;30(1):1-25.
29. 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.
30. Siegmund-Schultze N. Allergie gegen Erdnüsse: Orale Immuntherapie mildert die Symptome bei Allergenexposition deutlich. 2019.
31. 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.
32. 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.
33. G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-119. 2016.
34. G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-309. 2020.
35. G-BA. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: Erdnussprotein. 2020.
36. G-BA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Aimmune Therapeutics GmbH, AR101, entfettetes Pulver von Arachis hypogaea L., semen (Erdnüsse) (Palforzia®), Modul 3A, Vorgangsnummer 2021-10-15-D-666. 2021.
37. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Erdnussprotein als entfettetes Pulver von Arachis hypogaea L., semen (Erdnüsse) (Erdnussallergie, ≥ 4 Jahre), Stand: 07.04.2022 2022 [

38. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand 28.08. . 2024.
39. Aimmune Therapeutics. Clinical Study Protocol: Peanut Oral Immunotherapy Study of Early Intervention for Desensitization (ARC005, POSEIDON). 2021.
40. Aimmune Therapeutics. Statistical Analysis Plan, Version 1.0: Peanut Oral Immunotherapy Study of Early Intervention for Desensitization (ARC005, POSEIDON). 2022.
41. Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 5 Zusatznutzen 2024 [Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/__5.html.
42. 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.
43. Lieberman JA. Severity of peanut allergy and the unmet gaps in care: a call to action. Am J Manag Care. 2018;24(19 Suppl):S412-S8.
44. 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.
45. 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.
46. 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).
47. Schnadt S, Zeitler S, Ryan R, Gallop K, Acaster S, Blümchen K. Studie Allergy to Peanuts imPacting Emotions And Life (APPEAL). Monatsschrift Kinderheilkunde. 2020.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Burris AD, Lomas JM, Jarvinen KM. Is It Time to Offer Peanut Oral Immunotherapy to Toddlers? J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(3):1357-8.
54. Blum LA, Ahrens B, Klimek L, Beyer K, Gerstlauer M, Hamelmann E, et al. White paper peanut allergy—part 2: Diagnosis of peanut allergy with special emphasis on molecular component diagnostics. Allergo Journal International. 2021;30(8):270-81.

55. Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. Allergy. 2014;69(12):1582-7.
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. 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.
58. Robert Koch-Institut (RKI). AdiMon-Themenblatt: Stressbelastung bei Kindern und Jugendlichen, Stand 29.09. . 2020.
59. Soller L, Abrams EM, Carr S, Kapur S, Rex GA, Leo S, et al. First Real-World Safety Analysis of Preschool Peanut Oral Immunotherapy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(8):2759-67 e5.
60. Soller L, Carr S, Kapur S, Rex GA, McHenry M, Cook VE, et al. Real-world peanut OIT in infants may be safer than non-infant preschool OIT and equally effective. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10(4):1113-6 e1.
61. CHMP. Scientific Advice AR101. In: EMA/CHMP/SAWP/365148/2017, editor. 2017.
62. PEI. Minutes of PEI Scientific Advice Meeting on CPA. 2014.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. Clin Exp Allergy. 2000;30(8):1144-50.
68. Aimmune Therapeutics. ARC003 Clinical Study Report. 2015.
69. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(5):1016-25 e43.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.

75. 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.
76. Shaker M, Greenhawt M. Peanut allergy: Burden of illness. Allergy Asthma Proc. 2019;40(5):290-4.
77. 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-.
78. 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.
79. 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.
80. Bluemchen K, Eiwegger T. Oral peanut immunotherapy How much is too much? How much is enough? Allergy. 2019;74(2):220-2.
81. 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.
82. Simons FE. Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):367-77.
83. Brockow K, Schallmayer S, Beyer K, Biedermann T, Fischer J, Gebert N, et al. Effects of a structured educational intervention on knowledge and emergency management in patients at risk for anaphylaxis. Allergy. 2015;70(2):227-35.

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

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	09.12.2024
Zeitsegment	1999 bis Datum der Suche
Suchfilter	-

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(Palforzia):ti,ab,kw	4
#2	(AR101):ti,ab,kw	61
#3	(powder* near/5 Arachis hypogaea L) or (powder* and peanut*):ti,ab,kw	93
#4	(semen near/5 peanut*):ti,ab,kw	1
#5	((oral immunother* and peanut*) or (oral immunother* and Arachis hypogaea L)):ti,ab,kw	337
#6	((oral hypersensitiv* near/5 peanut*) or (oral hypersensitiv* near/5 Arachis hypogaea L)):ti,ab,kw	195
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	468
#8	[mh "Peanut Hypersensitivity"]	299
#9	(peanut* allerg* or peanutallerg*):ti,ab,kw	874
#10	(peanut* hypersensitiv* or peanuthypersensitiv*):ti,ab,kw	440
#11	#8 or #9 or #10	888
#12	[mh "Infant"]	47027
#13	[mh "Child, Preschool"]	40382
#14	(infant* or preschool* or pre-school* or toddler*):ti,ab,kw	109163
#15	((age* or child*) near/5 ("1 year" or "2 years" or "3 years" or "4 years" or "5 years")):ti,ab,kw	38597
#16	#12 or #13 or #14 or #15	137990
#17	#7 and #11 and #16 in Trials	**152**

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.12.2024
Zeitsegment	1946 bis 06.12.2024
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006* Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008**

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	Palforzia.af.	70
S2	AR101.af.	79
S3	(powder* adj5 ("Arachis hypogaea L" or peanut*)).af.	260
S4	(semen adj5 peanut*).af.	12
S5	(("oral immunother*" or "oral hypersensitiv*") adj5 (peanut* or "Arachis hypogaea L")).af.	1295
S6	exp oral immunotherapy/ and exp peanut/	508
S7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	1544
S8	exp peanut allergy/	5384
S9	("peanut* allerg*" or peanutallerg*).af.	6713
S10	("peanut* hypersensitiv*" or peanuthypersensitiv*).af.	104
S11	8 or 9 or 10	6724
S12	exp infant/	1196905
S13	exp preschool child/ or exp toddler/	657856
S14	(infant* or preschool* or "pre-school*" or toddler*).af.	1557949
S15	((age* or child*) adj5 ("1 year" or "2 years" or "3 years" or "4 years" or "5 years")).af.	197186
S16	12 or 13 or 14 or 15	2006414
S17	7 and 11 and 16	221
S18	random*.ti,ab.	2151665
S19	exp Placebo/ or placebo*.ti,ab.	548144
S20	"double-blind*".ti,ab.	258258
S21	18 or 19 or 20	2436745
S22	17 and 21	86
S23	22 and (English or German).lg.	85
S24	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	1646580
S25	exp "Animals"/ not "Humans"/	5285177
S26	24 not 25	1517599
S27	"randomized controlled trial".pt.	627681
S28	exp randomized/ or randomized.ti,ab.	732000
S29	exp placebo/ or placebo*.ti,ab.	262409

S30	27 or 28 or 29	1094428
S31	16 and 26	41
S32	16 and 30	37
S33	31 or 32	41
S34	33 and (English or German).lg.	**41**

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.12.2024
Zeitsegment	1946 bis 05.12.2024
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006*

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	Palforzia.af.	70
S2	AR101.af.	79
S3	(powder* adj5 ("Arachis hypogaea L" or peanut*)).af.	260
S4	(semen adj5 peanut*).af.	12
S5	(("oral immunother*" or "oral hypersensitiv*") adj5 (peanut* or "Arachis hypogaea L")).af.	1295
S6	exp oral immunotherapy/ and exp peanut/	508
S7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	1544
S8	exp peanut allergy/	5384
S9	("peanut* allerg*" or peanutallerg*).af.	6713
S10	("peanut* hypersensitiv*" or peanuthypersensitiv*).af.	104
S11	8 or 9 or 10	6724
S12	exp infant/	1196905
S13	exp preschool child/ or exp toddler/	657856
S14	(infant* or preschool* or "pre-school*" or toddler*).af.	1557949
S15	((age* or child*) adj5 ("1 year" or "2 years" or "3 years" or "4 years" or "5 years")).af.	197186
S16	12 or 13 or 14 or 15	2006414
S17	7 and 11 and 16	221
S18	random*.ti,ab.	2151665
S19	exp Placebo/ or placebo*.ti,ab.	548144
S20	"double-blind*".ti,ab.	258258
S21	18 or 19 or 20	2436745
S22	17 and 21	86
S23	22 and (English or German).lg.	**85**

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.12.2024
Eingabeoberfläche	Other terms
Suchstrategie	AR101 OR Palforzia OR CODIT
Treffer	**33**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	18.12.2024
Eingabeoberfläche	Standard
Suchstrategie	AR101 OR Palforzia OR CODIT
Treffer	**9**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	18.12.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	AR101 OR Palforzia OR CODIT
Treffer	59 Einträge für **26 Studien**

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

Nr	Publikation	Ausschlussgrund
1	Actrn. A multicentre, randomized, controlled trial of Probiotic and Peanut Oral Immunotherapy (PPOIT) in inducing desensitisation or tolerance in children with peanut allergy compared with Oral Immunotherapy (OIT) alone and with placebo. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000322437. 2016.	A2: Abweichende Studienmedikation
2	Actrn. Early Peanut Immunotherapy in Children (EPIC) - a trial of peanut oral immunotherapy to induce desensitisation in preschool aged children with a peanut allergy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621001001886. 2021.	A3: Abweichende Vergleichsinter-vention
3	Chinthrajah RS, Purington N, Andorf S, Rosa JS, Mukai K, Hamilton R, et al. Development of a tool predicting severity of allergic reaction during peanut challenge. Annals of allergy, asthma & immunology. 2018;121(1):69-76.e2.	A1: Abweichende Patientenpopulation
4	Chipps BE. AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. Pediatrics. 2019;144:S31.	A1: Abweichende Patientenpopulation
5	Drks. Tolerance induction through early feeding to prevent food allergy in infants and children with sensitization against food allergens. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00032769. 2023.	A2: Abweichende Studienmedikation
6	Jones S, Kim E, Nadeau K, Nowak-Wegrzyn A, Wood R, Sampson H, et al. Tolerance Development Following Oral Immunotherapy (OIT) in 1-3 Year Old Children with Peanut Allergy: findings from the Immune Tolerance Network (ITN) IMPACT TRIAL. Journal of allergy and clinical immunology. 2020;145(2):AB338.	A7: Abstract
7	Jones SM, Kim EH, Nadeau KC, Nowak-Wegrzyn A, Wood RA, Sampson HA, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy in children aged 1-3 years with peanut allergy (the Immune Tolerance Network IMPACT trial): a randomised placebo-controlled study. Lancet (london, england). 2022;399(10322):359-71.	A2: Abweichende Studienmedikation
8	Kalb B, Meixner L, Heller S, Dölle-Bierke S, Roll S, Tissen-Diabaté T, et al. Tolerance induction through early feeding to prevent food allergy in infants and children with sensitization against food allergens (TIFFANI): rationale, study design, and methods of a randomized controlled trial. Trials. 2024;25(1):272.	A2: Abweichende Studienmedikation

Nr	Publikation	Ausschlussgrund
9	Leung ASY, Fu TW, Au WS, Ma WM, Ngai YM, Cheng KKM, et al. Characteristics of oral food challenge-confirmed peanut-allergic children in Hong Kong. Allergy. 2023;78:164.	A7: Abstract
10	Kim EH, Bird JA, Keet CA, Virkud YV, Herlihy L, Ye P, et al. Desensitization and remission after peanut sublingual immunotherapy in 1- to 4-year-old peanut-allergic children: a randomized, placebo-controlled trial. Journal of allergy and clinical immunology. 2024;153(1):173-81.e10.	A2: Abweichende Studienmedikation
11	Nct. Oral Immunotherapy for Young Children With Peanut Allergy - Small Children OIT. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04511494?term=NCT04511494&rank=1. 2020.	A2: Abweichende Studienmedikation
12	Nct. Analysing HIgh Dose Probiotic Peanut Oral Immunotherapy (PPOIT) and High Dose Peanut Oral Immunotherapy (OIT) Versus LOw Dose Peanut OIT for Peanut Allergy https://clinicaltrials.gov/study/NCT06297083?term=NCT06297083&rank=1. 2024.	A2: Abweichende Studienmedikation
13	Nurmatov U, Venderbosch I, Devereux G, Simons FE, Sheikh A. Allergen-specific oral immunotherapy for peanut allergy. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2012;9:CD009014.	A2: Abweichende Studienmedikation
14	Ravindran M, Bird JA, Keet C, Virkud Y, Herlihy L, Kulis M, et al. Effect of Pre-existing Atopic Disease on Pediatric Peanut Sublingual Immunotherapy (SLIT) Outcomes. Journal of allergy and clinical immunology. 2024;153(2):AB123.	A7: Abstract
15	Reier-Nilsen T, Carlsen KCL, Michelsen MM, Drottning S, Carlsen K-H, Zhang C, et al. Parent and child perception of quality of life in a randomized controlled peanut oral immunotherapy trial. Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2019;30(6):638-45.	A1: Abweichende Patientenpopulation
16	Rodriguez Del Rio P. Food AIT: Impact of different Clinical Outcome Definitions on the perceived Effect. Allergologie. 2024;47(6):355 EP - 7.	A7: Abstract
17	Savage J, Keet C. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the immune response. Pediatrics. 2011;128(SUPPL. 3):S135.	A1: Abweichende Patientenpopulation
18	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. 2019;74:303.	A1: Abweichende Patientenpopulation
19	Uhl C, Klevebro S, Sverremark-Ekstrom E, Tedner SG, Brandstrom J, Papageorgiou C, et al. High Degree of Desensitization After 1 Year of Early-Life Peanut Oral Immunotherapy: small Children Oral Immunotherapy (SmaChO) Randomized Controlled Trial. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2024;12(5):1297-305.	A2: Abweichende Studienmedikation
20	Uhl C, Klevebro S, Sverremark-Ekstrom E, Tedner SG, Brandstrom J, Papageorgiou C, et al. High degree of desensitization after one year of early-life peanut oral immunotherapy - SmaChO Randomized Controlled Trial. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2024.	A2: Abweichende Studienmedikation
21	Uhl C, Sverremark-Ekstrom E, Borres M, Ebisawa M, Melen E, Makela MJ, et al. Randomized controlled trial of slow peanut oral immunotherapy in young children: smaChO study protocol. Clinical and experimental allergy. 2023;53(5):594-7.	A2: Abweichende Studienmedikation

Nr	Publikation	Ausschlussgrund
22	van Erp FC, Knulst AC, Gorissen DMW, Kok IL, van der Ent CK, Meijer Y. Guided introduction after negative double-blind placebo-controlled peanut challenges in children. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2017;5(2):489-93.e1.	A1: Abweichende Patientenpopulation
23	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. Journal of allergy and clinical immunology. 2011;127(3):654-60.	A2: Abweichende Studienmedikation

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

Nr.	Register-nummer	Studie	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT01259804	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust. 2008. Study of Tolerance to Oral Peanut. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01259804	A5: Abweichender Studientyp
2	NCT01324401	Massachusetts General Hospital. 2011. Oral Peanut Immunotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01324401	A1: Abweichende Patientenpopulation
3	NCT03201003	Aimmune Therapeutics Inc. 2017. ARTEMIS Peanut Allergy In Children. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03201003	A1: Abweichende Patientenpopulation
4	NCT03648320	Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust. 2018. The Grown Up Peanut Immunotherapy Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03648320	A1: Abweichende Patientenpopulation
5	NCT00932282	Chapel Hill University of North Carolina. 2009. Peanut Oral Immunotherapy and Anti-Immunoglobulin E (IgE) for Peanut Allergy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00932282	A1: Abweichende Patientenpopulation
6	NCT01537692	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D Inc. 2009. Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of BDP HFA Nasal Aerosol. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01537692	A1: Abweichende Patientenpopulation
7	NCT02635776	Aimmune Therapeutics Inc. 2015. Peanut Allergy Oral Immunotherapy Study of AR101 for Desensitization in Children and Adults (PALISADE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02635776	A1: Abweichende Patientenpopulation
8	NCT03126227	Aimmune Therapeutics Inc. 2017. Real-World AR101 Market-Supporting Experience Study in Peanut-Allergic Children (RAMSES). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03126227	A1: Abweichende Patientenpopulation
9	NCT03703791	Aimmune Therapeutics Inc. 2018. Real World, Open Label, QOL Assessment of Peanut Immunotherapy AR101 in Children and Adolescents. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03703791	A1: Abweichende Patientenpopulation

Nr.	Register-nummer	Studie	Ausschlussgrund
10	NCT02839226	Arava Bio Tech Ltd. 2016. Safety and Efficacy of Topical AR/101 Compared With Placebo, in Accelerating Granulation Tissue Formation of Hard-to-heal Wounds. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02839226	A1: Abweichende Patientenpopulation
11	NCT03937726	Imperial College London. 2019. Boiled Peanut Immunotherapy for the Treatment of Peanut Allergy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03937726	A1: Abweichende Patientenpopulation
12	NCT05821621	Central Hospital, Nancy, France. 2023. Efficacy and Safety of Cashew Nut Oral Immunotherapy in Children. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05821621	A2: Abweichende Studienmedikation
13	NCT02198664	Aimmune Therapeutics Inc. 2014. Oral Desensitization to Peanut in Peanut Allergic Children and Adults Using CPNA Peanut OIT Safety Follow-On Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02198664	A1: Abweichende Patientenpopulation
14	NCT03292484	Aimmune Therapeutics Inc. 2017. Longer-term Study of AR101 in Subjects Who Participated in a Prior AR101 Study (ARC008). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03292484	A5: Abweichender Studientyp
15	NCT02602184	Arava Bio Tech Ltd. 2015. Safety and Efficacy of AR/101 in Accelerating Re-epithelialization of Split Thickness Wounds. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02602184	A1: Abweichende Patientenpopulation
16	NCT03251508	University of North Carolina, Chapel Hill. 2018. Salvage Peanut Oral Immunotherapy Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03251508	A5: Abweichender Studientyp
17	NCT05463679	Aytu BioPharma Inc. 2025. Investigate Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Enzastaurin for the Prevention of Arterial Events in Patients With Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05463679	A1: Abweichende Patientenpopulation
18	NCT01897077	Johns Hopkins University. 2012. The Safety and Efficacy of a Peanut Immunotherapy Dissolving Film for Peanut Allergy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01897077	A1: Abweichende Patientenpopulation
19	NCT04415593	Medical University of Warsaw. 2020. High and Low Dose Oral Peanut Immunotherapy - Comparison of Efficacy and Safety. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04415593	A1: Abweichende Patientenpopulation
20	NCT05671471	University Hospital Lille. 2021. Accidental Reactions in Peanut/Tree Nut Allergic Children. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05671471	A5: Abweichender Studientyp
21	NCT04974970	University Hospital Geneva. 2019. Pilot Study on Immunotherapy for the Treatment of Persistant Peanut Allergy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04974970	A1: Abweichende Patientenpopulation
22	NCT02585934	Axovant Sciences Ltd. 2015. Study Evaluating Intepirdine (RVT-101) in Subjects With Mild to Moderate Alzheimer's Disease on Donepezil: MINDSET Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02585934	A1: Abweichende Patientenpopulation

Nr.	Register-nummer	Studie	Ausschlussgrund
23	NCT01891136	University of North Carolina, Chapel Hill. 2004. Oral Peanut Immunotherapy for Peanut Allergic Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01891136	A2: Abweichende Studienmedikation
24	NCT01987817	Aimmune Therapeutics Inc. 2014. Oral Desensitization to Peanut in Peanut-Allergic Children and Adults Using Characterized Peanut Allergen OIT. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01987817	A1: Abweichende Patientenpopulation
25	NCT03682770	Regeneron Pharmaceuticals. 2018. Study in Pediatric Subjects With Peanut Allergy to Evaluate Efficacy and Safety of Dupilumab as Adjunct to AR101 (Peanut Oral Immunotherapy). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03682770	A1: Abweichende Patientenpopulation
26	NCT00597675	University of North Carolina, Chapel Hill. 2007. Oral Immunotherapy for Peanut Allergy (PMIT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT00597675	A2: Abweichende Studienmedikation
27	NCT03337542	Aimmune Therapeutics Inc. 2017. AR101 Real-World Open-Label Extension Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03337542	A1: Abweichende Patientenpopulation
28	NCT04056299	Aimmune Therapeutics Inc. 2019. Oral Immunotherapy for Desensitization in Children, Adolescents, and Young Adults With Hen Egg Allergy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04056299	A1: Abweichende Patientenpopulation
29	NCT02993107	Aimmune Therapeutics Inc. 2016. PALISADE Follow-on Study (ARC004). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02993107	A1: Abweichende Patientenpopulation
30	NCT02586909	Axovant Sciences Ltd. 2016. 12-Month Open-Label Extension Study of Intepirdine (RVT-101) in Subjects With Alzheimer's Disease: MINDSET Extension. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02586909	A1: Abweichende Patientenpopulation
31	NCT03070561	Johns Hopkins University. 2014. Evaluating Peanut Immunotherapy Dissolving Film in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03070561	A5: Abweichender Studientyp
32	NCT00305461	AstraZeneca. 2006. Effect of Ciclesonide on Quality of Life in Patients With Moderate Persistent Asthma (21 to 65 y) (BY9010/AR-101). https://clinicaltrials.gov/study/NCT00305461	A1: Abweichende Patientenpopulation
EU Clinical Trials Register			
33	2017-001334-26	Aimmune Therapeutics Inc. 2018. A Multicenter, Open-Label, Long-Term Safety Study of Ar101 Characterized Oral Desensitization Immunotherapy in Subjects Who Participated in a Prior Ar101 Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001334-26	A5: Abweichender Studientyp
34	2018-000326-58	Aimmune Therapeutics Inc. 2018. Peanut Allergy Oral Immunotherapy Study of AR101 for Desensitization in Children and Adolescents: Real-World, Open-Label, Quality of Life Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000326-58	A1: Abweichende Patientenpopulation

Nr.	Register-nummer	Studie	Ausschlussgrund
35	2021-002533-42	Aimmune Therapeutics Inc. 2021. Oral Desensitization to Peanut in Peanut-Allergic Children and Adults Using Characterized Peanut Allergen (CPNA) Peanut Oral Immunotherapy (OIT) Safety Follow-On Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002533-42	A1: Abweichende Patientenpopulation
36	2021-002087-47	Aimmune Therapeutics Inc. 2021. Oral Desensitization to Peanut in Peanut-Allergic Children and Adults using Characterized Peanut Allergen (CPNA) Oral Immunotherapy (OIT). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002087-47	A1: Abweichende Patientenpopulation
37	2016-004941-94	Aimmune Therapeutics Inc. 2017. Peanut Allergy Oral Immunotherapy Study of Ar101 for Desensitization in Children and Adults (Palisade) Follow-on Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004941-94	A1: Abweichende Patientenpopulation
38	2015-004257-41	Aimmune Therapeutics Inc. 2016. Peanut Allergy Oral Immunotherapy Study of Ar101 for Desensitization in Children and Adults (the Palisade Study). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004257-41	A1: Abweichende Patientenpopulation
39	2016-005004-26	Aimmune Therapeutics Inc. 2017. Ar101 Trial in Europe Measuring Oral Immunotherapy Success in Peanut Allergic Children (Artemis). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005004-26	A1: Abweichende Patientenpopulation
40	2021-006574-23	Aytu BioPharma Inc. 2022. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of enzastaurin for the prevention of arterial events in patients with vascular Ehlers-Danlos Syndrome (vEDS) confirmed with COL3A1 mutations, followed by an open label extension (OLE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006574-23	A1: Abweichende Patientenpopulation
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)			
41	EUCTR2021-006574-23-NL	Aytu BioPharma Inc. 2022. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of enzastaurin for the prevention of arterial events in patients with vascular Ehlers-Danlos Syndrome (vEDS) confirmed with COL3A1 mutations, followed by an open label extension (OLE) - PREVEnt (Prevention of Rupture with Enzastaurin in Vascular Ehlers-Danlos Syndrome Trial). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006574-23-NL	A1: Abweichende Patientenpopulation
42	EUCTR2021-006574-23-BE	Aytu BioPharma Inc. 2022. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of enzastaurin for the prevention of arterial events in patients with vascular Ehlers-Danlos Syndrome (vEDS) confirmed with COL3A1 mutations, followed by an open label extension (OLE) - PREVEnt (Prevention of Rupture with Enzastaurin in Vascular Ehlers-Danlos Syndrome Trial).	A1: Abweichende Patientenpopulation

Nr.	Register-nummer	Studie	Ausschlussgrund
		https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006574-23-BE	
43	NCT05463679	Aytu BioPharma Inc. 2022. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Enzastaurin for the Prevention of Arterial Events in Patients With Vascular Ehlers-Danlos Syndrome (vEDS) Confirmed With COL3A1 Mutations, Followed by an Open Label Extension (OLE). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05463679	A1: Abweichende Patientenpopulation
44	EUCTR2021-002533-42-Outside-EU/EEA	Aimmune Therapeutics Inc. 2021. Oral Desensitization to Peanut in Peanut-Allergic Children and Adults Using Characterized Peanut Allergen (CPNA) Peanut Oral Immunotherapy (OIT) Safety Follow-On Study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002533-42-Outside-EU/EEA	A1: Abweichende Patientenpopulation
45	NL-OMON48551	Aimmune Therapeutics UK Limited. 2019. Peanut allergy oral immunotherapy study of AR101 for desensitization in children and adults (Palisade) follow-on study. - PALISADE Follow-on Study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON48551	A1: Abweichende Patientenpopulation
46	NCT03703791	Aimmune Therapeutics Inc. 2018. Peanut Allergy Oral Immunotherapy Study of AR101 for Desensitization in Children and Adolescents: Real World, Open Label, Quality of Life Study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03703791	A1: Abweichende Patientenpopulation
47	NCT03682770	Regeneron Pharmaceuticals. 2018. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study in Pediatric Subjects With Peanut Allergy to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab as Adjunct to AR101 (Peanut Oral Immunotherapy). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03682770	A1: Abweichende Patientenpopulation
48	EUCTR2018-000326-58-SE	Aimmune Therapeutics Inc. 2018. Peanut Allergy Oral Immunotherapy Study of AR101 for Desensitization in Children and Adolescents: Real-World, Open-Label, Quality of Life Study - Quality of Life study of AR101 CODIT. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000326-58-SE	A1: Abweichende Patientenpopulation
49	EUCTR2018-000326-58-IE	Aimmune Therapeutics Inc. 2018. Peanut Allergy Oral Immunotherapy Study of AR101 for Desensitization in Children and Adolescents: Real-World, Open-Label, Quality of Life Study - Quality of Life study of AR101 CODIT. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000326-58-IE	A1: Abweichende Patientenpopulation
50	EUCTR2017-001334-26-ES	Aimmune Therapeutics Inc. A MULTICENTER, OPEN-LABEL, LONG-TERM SAFETY STUDY OF AR101 CHARACTERIZED ORAL DESENSITIZATION IMMUNOTHERAPY IN SUBJECTS WHO PARTICIPATED IN A PRIOR AR101 STUDY - Long-term	A1: Abweichende Patientenpopulation

Nr.	Register-nummer	Studie	Ausschlussgrund
		Safety Study of AR101 CODIT™. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001334-26-ES	
51	NCT03337542	Aimmune Therapeutics Inc. 2017. Real-World AR101 Market-Supporting Experience Study in Peanut-Allergic Children, Active Treatment Arm Open-Label Extension Study (RAMSES OLE). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03337542	A1: Abweichende Patientenpopulation
52	EUCTR2017-001334-26-GB	Aimmune Therapeutics Inc. 2017. A MULTICENTER, OPEN-LABEL, LONG-TERM SAFETY STUDY OF AR101 CHARACTERIZED ORAL DESENSITIZATION IMMUNOTHERAPY IN SUBJECTS WHO PARTICIPATED IN A PRIOR AR101 STUDY - Long-term Safety Study of AR101 CODIT™. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001334-26-GB	A1: Abweichende Patientenpopulation
53	NCT03292484	Aimmune Therapeutics Inc. 2017. A Multicenter, Open-Label, Longer-Term Study of AR101 Characterized Oral Desensitization Immunotherapy in Subjects Who Participated in a Prior AR101 Study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03292484	A5: Abweichender Studientyp
54	NCT03201003	Aimmune Therapeutics Inc. 2017. AR101 Trial in Europe Measuring Oral Immunotherapy Success in Peanut Allergic Children (ARTEMIS). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03201003	A1: Abweichende Patientenpopulation
55	NCT03126227	Aimmune Therapeutics Inc. 2017. Real-World AR101 Market-Supporting Experience Study in Peanut-Allergic Children Ages 4 to 17 Years. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126227	A1: Abweichende Patientenpopulation
56	EUCTR2016-005004-26-FR	Aimmune Therapeutics Inc. 2017. AR101 TRIAL IN EUROPE MEASURING ORAL IMMUNOTHERAPY SUCCESS IN PEANUT ALLERGIC CHILDREN (ARTEMIS) - ARTEMIS. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005004-26-FR	A1: Abweichende Patientenpopulation
57	EUCTR2016-004941-94-IE	Aimmune Therapeutics Inc. 2017. PEANUT ALLERGY ORAL IMMUNOTHERAPY STUDY OF AR101 FOR DESENSITIZATION IN CHILDREN AND ADULTS (PALISADE) FOLLOW-ON STUDY - PALISADE. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004941-94-IE	A1: Abweichende Patientenpopulation
58	EUCTR2016-005004-26-GB	Aimmune Therapeutics Inc. 2017. AR101 TRIAL IN EUROPE MEASURING ORAL IMMUNOTHERAPY SUCCESS IN PEANUT ALLERGIC CHILDREN (ARTEMIS) - ARTEMIS.	A1: Abweichende Patientenpopulation

Nr.	Register-nummer	Studie	Ausschlussgrund
		https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005004-26-GB	
59	NCT02993107	Aimmune Therapeutics Inc. 2016. Peanut Allergy Oral Immunotherapy Study of AR101 for Desensitization in Children and Adults (PALISADE) Follow-on Study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02993107	A1: Abweichende Patientenpopulation
60	NCT02635776	Aimmune Therapeutics Inc. 2015. Peanut Allergy Oral Immunotherapy Study of AR101 for Desensitization in Children and Adults (PALISADE). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02635776	A1: Abweichende Patientenpopulation
61	EUCTR2015-004257-41-DK	Aimmune Therapeutics Inc. 2015. PEANUT ALLERGY ORAL IMMUNOTHERAPY STUDY OF AR101 FOR DESENSITIZATION IN CHILDREN AND ADULTS (THE PALISADE STUDY) - PALISADE. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004257-41-DK	A1: Abweichende Patientenpopulation
62	NCT02198664	Aimmune Therapeutics Inc. 2014. Oral Desensitization to Peanut in Peanut-Allergic Children and Adults Using Characterized Peanut Allergen (CPNA) Peanut Oral Immunotherapy (OIT) Safety Follow-On Study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02198664	A1: Abweichende Patientenpopulation
63	NCT01987817	Aimmune Therapeutics Inc. 2013. Phase 2 Oral Desensitization to Peanut in Peanut-Allergic Children and Adults Using Characterized Peanut Allergen Oral Immunotherapy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01987817	A1: Abweichende Patientenpopulation

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 4-72 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 4-72 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-72 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARC005 (POSEIDON)

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 im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren mit Erdnussallergie.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrisch, internationale randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3-Studie; Zuteilungsverhältnis 2:1 (AR101 vs. Placebo) Arm A: 1. Initiale Aufdosierung (2 Tage) Aufdosierung von 0,5 / 1 / 1,5 / 3 mg AR101 im Abstand von 20 - 30 min an Tag 1; 1 mg AR101-Dosis an Tag 2 2. Dosissteigerung (24 - 40 Wochen) Zunehmende tägliche Dosierung mit zweiwöchigen Dosissteigerungen: 1 / 3 / 6 / 12 / 20 / 40 / 80 / 120 / 160 / 200 / 240 / 300 mg täglich AR101 3. Erhaltungstherapie (12 - 24 Wochen): 300 mg AR101 täglich Arm B: Gleiche Verabreichung wie im AR101-Arm mit Placebo anstelle von AR101.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Protokolländerung 1.0 (Global) – 27.06.2019</u> - Primäre Änderungsgründe: Änderung der Einschlusskriterien: • Probanden, bei denen keine Erdnussexposition in der Vorgeschichte bekannt ist und die innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung ein Serum-Immunglobulin (Ig)E gegen Erdnuss ≥ 5 kUA/l aufweisen, können für die Studie zugelassen werden. • Anhebung des DBPCFC-Screenings-Schwellenwertes für die Verträglichkeit (von ≤ 100 mg auf 300 mg), um den Kreis der möglichen Probanden zu erweitern. • Ausschluss von Probanden aus folgenden Sicherheitsgründen: Gedeihstörung oder eine andere Form der Wachstumsstörung, Eltern/Betreuer die nicht in der Lage oder nicht bereit sind eine Adrenalin-Autoinjektion zu anzuwenden und/oder nicht in der Lage sind, die Anforderungen des Protokolls zu erfüllen. - Zusätzliche Änderungen • Definiert die primären und sekundären Studienendpunkte nach Region (Nordamerika, Europa) und beschreibt statistischen Methoden. • Klärung des Meldezeitraums für unerwünschte Ereignisse. • Erhöhung des Stichprobengröße der Studie von 105 auf 132 Probanden, um eine ausreichende Aussagekraft für den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nachweis eines Behandlungsunterschiedes für die primäre Wirksamkeitsanalyse nach Region nachzuweisen. • Erhöhung der Anzahl der Studienzentren von etwa 20 auf 25 in Nordamerika und Europa, um die erhöhte Stichprobengröße zu berücksichtigen. • Hinzufügen von Kriterien für das Unterbrechen der Studie. • Streichung des Erfordernisses eines täglichen Tagebuches während der Sicherheitsbeobachtung. • Erweiterung und Präzision der Dauer der Sicherheitsbeobachtung (inkl. des Ausfüllens Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Scores Version 2.0 (PEESS v2.0) und der Besuche im Studienzentrum bei Probanden mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse „Gastrointestinale Symptome mit längerer Dosisunterbrechung“, um die Beobachtung bis zum Abklingen der Ereignisse sicherzustellen) • Ermöglichung der Ausgabe eines zusätzlichen Dosierungskits in Ausnahmefällen, um die Flexibilität für Probanden mit Terminproblemen zu bieten, die eine kontinuierliche Dosierung benötigen. • Ermöglicht dem Prüfer, die Symptome eines Probanden während der Screening-DBPCFC zu beurteilen für Flexibilität und erfordert, dass ein unabhängiger verblindeter Prüfer die Symptome des Probanden während der Exit-DBPCFC bewertet. • Klarstellung, dass die verblindete Gabe der Prüfmedikation für Probanden fortgesetzt werden kann, die 300 mg Erdnussprotein am Ende der Exit-DBPCFC tolerierten, wenn die Folgestudie am Studienzentrum noch nicht verfügbar ist. • Entfernung des exploratorischen Endpunkts im Zusammenhang mit einer optionalen Teilstudie zur Analyse der zellulären Reaktionen auf Erdnussantigen, da die Teilstudie nicht durchgeführt wird. <u>Protokolländerung 2.0 (Global) – 02.03.2020</u> - Ausschluss von Probanden mit einer Reisallergie aufgrund der potenziellen Veränderung in der Zusammensetzung des Provokationsmaterials. - Hinzufügung einer optionalen Teilstudie zur Erhebung der zellulären Reaktion auf Erdnussantigen. - Erhöhung des Screening-Zeitraums von 28 auf 42 Tage, um die Flexibilität der Probanden bzw. Eltern zu erhöhen. - Klärung des Prüfarztes für Probanden mit DBPCFC. <u>Protokolländerung 3.0 (Global) – 29.05.2020</u> - Bereitstellung von Leitlinien für Änderungen der Studiendurchführung während einer Pandemie, Epidemie oder anderen Notfällen, die nicht im Zusammenhang mit der Studie stehen, wenn auf nationaler, bundesstaatlicher, regionaler und/oder lokaler Ebene verhängte Beschränkungen die Durchführung von Studienbesuchen und den Zugang zur

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienmedikation für einen längeren Zeitraum verhindern. Protokolländerung 4.0 (Global) – 17.03.2021 - Hinzufügung von Erläuterungen, Korrekturen und administrativen Änderungen, die die Durchführung der Studie nicht beeinflussen, einschließlich der Klarstellung, dass die Probanden die Behandlung der doppelblinden Gabe der Prüfmedikation bis zur Verfügbarkeit der Folgestudie fortsetzen können, bis die Folgestudie zur Verfügung steht, unabhängig von der tolerierten Provokationsdosis der Exit-DBPCFC, da die Zuweisung der Studienbehandlung bis zum Ende der Studie verblindet bleibt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** - Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren bei der Randomisierung; - Schriftliche Einverständniserklärung des Erziehungsberechtigten/Elternteils (oder beider Elternteile, wenn dies von den örtlichen Behörden gefordert ist). Erteilung der Zustimmung, falls erforderlich und je nach den örtlichen Anforderungen. - Sensibilität gegenüber Erdnüssen, definiert als eine der folgenden Eigenschaften: • Keine bekannte Erdnuss-Aufnahme in der Vorgeschichte und ein Serum-IgE gegen Erdnuss ≥ 5 kUA/l innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung; • Dokumentierte Anamnese einer ärztlich diagnostizierten IgE-vermittelten Erdnussallergie, die das Auftreten der charakteristischen* Anzeichen und Symptome der Allergie innerhalb von 2 Stunden nach einer bekannten oralen Exposition gegenüber Erdnüssen oder erdnusshaltigen Nahrungsmitteln umfasst und einem mittleren Quaddeldurchmesser beim Hautpricktest (SPT) auf Erdnuss, der mindestens 3 mm größer als bei der Negativ-Kontrolle (Verdünnungsmittel) war, oder Serum-IgE auf Erdnuss ≥ 0,35 kUA/l aufweist, die innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung erhoben wurden. - Entwicklung von altersadäquaten dosislimitierenden Allergiesymptomen nach dem Verzehr von Einzeldosen Erdnussprotein > 3 mg bis ≤ 300 mg in einer Screening-DBPCFC; - Für die Verabreichung der Prüfmedikation muss ein verträgliches Trägernahrungsmittel zur Verfügung stehen, gegen das der Proband nicht allergisch ist. * Die charakteristischen Anzeichen und Symptome von IgE-vermittelten allergischen Reaktionen sind im Allgemeinen objektiv und betreffen die Zielorgane Haut, Magen-Darm-Trakt, obere/untere Atemwege, Herz-Kreislauf-System oder eine Kombination von Zielorganen **Ausschlusskriterien** - Schwere oder lebensbedrohliche Anaphylaxie in der Vorgeschichte zu irgendeinem Zeitpunkt vor der Screening-DBPCFC; - Vorgeschichte einer hämodynamisch bedeutsamen

		kardiovaskulären oder renovaskulären Erkrankung, einschließlich unkontrollierter oder unzureichend kontrollierter Hypertonie; - Bestätigte Diagnose einer eosinophilen Ösophagitis (EoE), einer anderen eosinophilen Erkrankung des Magen-Darm-Trakts, einer chronischen, rezidivierenden oder schweren gastroösophagealen Refluxkrankheit oder Symptome einer Dysphagie (z. B. Schluckbeschwerden, festsitzende Nahrung); - Wiederkehrende gastrointestinale Symptome, die nach Meinung des Prüfarztes als klinisch bedeutsam angesehen werden; - Anamnese einer Mastzellerkrankung, einschließlich Mastozytose, Urticaria pigmentosa, chronische idiopathische oder chronische physische Urtikaria, die über einfachen Dermatographismus hinausgeht (z. B. Kälteurtikaria, cholinerge Urtikaria), und hereditäre oder idiopathische Angioödeme; - Mittelschweres oder schweres persistierendes Asthma (Kriterien 3-6 des National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) von 2007); - Leichtes Asthma (Kriterien 1-2 des NHLBI von 2007), das nach den Kriterien des NHLBI 2007 unkontrolliert oder schwer kontrollierbar ist; - Vorgeschichte mit hochdosierter Kortikosteroideinnahme (z. B. 12 mg/kg Prednison oder Äquivalent für > 3 Tage) über einen der folgenden Verabreichungswege: • Kortikosteroidverabreichung täglich für > 1 Monat innerhalb von 1 Jahr vor dem Screening; • Eine Kortikosteroidbehandlung innerhalb von 6 Monaten vor der Untersuchung; • Mehr als 2 Kortikosteroidbehandlungen von ≥ 1 Woche Dauer innerhalb von 1 Jahr vor der Untersuchung. - Anamnese eines nahrungsproteininduzierten Enterokolitis-Syndroms (FPIES) innerhalb von 12 Monaten vor der Untersuchung; - Rezidivierende Urtikaria; - Wachstumsstörung oder eine andere Form von abnormalem Wachstum oder eine Entwicklungs- oder Sprachverzögerung, die eine altersgemäße Kommunikation ausschließt; - Chronische Erkrankung in der Vorgeschichte (mit Ausnahme von leichtem intermittierendem Asthma, leichtem persistierendem Asthma, das kontrolliert ist, atopischer Dermatitis oder allergischer Rhinitis), die instabil ist oder bei der ein erhebliches Risiko besteht, dass sie instabil wird oder eine Änderung des chronischen Therapieregimes erfordert; - Unfähigkeit, die Einnahme von Antihistaminika und anderen Medikamenten, die die Beurteilung einer allergischen Reaktion beeinträchtigen könnten, für 5 Halbwertszeiten der Medikation vor dem Screening-SPT, dem ersten Tag der Dosiseskalation und die DBPCFC zu beenden; - Verwendung oder voraussichtliche Verwendung eines verbotenen Medikaments (z.B. Betablocker [oral], Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Kalziumkanalblocker oder trizyklische Antidepressiva), eines monoklonalen Antikörpers oder einer anderen immunmodulatorischen Therapie (einschließlich

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		immunsuppressiver Medikamente); - Behandlung mit irgendeiner Form von Immuntherapie gegen eine Nahrungsmittelallergie zu irgendeinem Zeitpunkt vor der Untersuchung; - Teilnahme an einer anderen klinischen Studie in den vorangegangen 30 Tagen oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten des Prüfpräparats (je nachdem, welcher Zeitraum vor dem Screening länger ist); - Allergie gegen Hafer oder Reis; - Überempfindlichkeit gegen Adrenalin oder einen der sonstigen Bestandteile im Adrenalin-Autoinjektor; - Eltern/Betreuer sind nicht in der Lage oder nicht bereit, Adrenalin-Autoinjektoren zu verwenden; - Unfähigkeit, die Anforderungen des Protokolls zu erfüllen; - Jeder andere Zustand (gleichzeitige Krankheit, Infektion, Komorbidität oder psychiatrische oder psychologische Störungen) oder Grund, der nach Ansicht des Prüferarztes oder des medizinischen Betreuers die Fähigkeit zur Teilnahme an der Studie beeinträchtigen, ein unangemessenes Risiko verursachen oder die Interpretation der Daten erschweren könnte; - Identische Anschrift wie ein anderer Proband einer AR101-Studie; - Lebt im selben Haushalt und/oder ist ein Familienmitglied eines Mitarbeiters des Sponsors oder des mit der Durchführung dieser Studie befassten Personals ist.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie war Aimmune Therapeutics, Inc. 8000 Marina Blvd, ARC005 (POSEIDON) Brisbane, CA 94005 USA Es waren insgesamt 23 Studienzentren beteiligt: USA (14), Europa (insgesamt 9 in Frankreich, Deutschland und Großbritannien)
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 Prüfmedikation mit der Zieldosis von 300 mg/Tag über mindestens 24 Wochen eingenommen wurde, wurde für alle Probanden eine zweitägige Screening-DBPCFC durchgeführt. Hierbei bekamen die Probanden an Tagen der Intervention Erdnussmehl in aufsteigender Dosierung in einem Trägernahrungsmittel alle 20 - 30 Minuten verabreicht. Die Tage der 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 / 2000 mg Erdnussprotein (kumulativ 4043 mg) (Start bei 1 mg, falls die Screening-DBPCFC nach 1 mg abgebrochen werden musste oder nach Ermessen des Prüfarztes) <u>Interventionsarm:</u> Die Prüfintervention ist in drei aufeinander folgende Abschnitte

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		unterteilt, Einnahme von AR101 oral in Trägernahrungsmittel gemischt: 1. Initiale Aufdosierung (2 Tage) Dosierung von 0,5 / 1 / 1,5 / 3 mg AR101 im Abstand von 20 - 30 min an Tag 1, wobei Proband, die eine Dosis von ≥ 3 mg an Tag 1 nicht tolerieren, als „Eskalationsversager“ aus der Studie genommen werden. Alle anderen Probanden erhalten an Tag 2 eine Dosierung von 1 mg AR101: - Keine oder leichte, nicht dosislimitierende Symptome an Tag 2: Nächste Phase - Moderate/schwere Symptome an Tag 2: „escalation failures“ aus Studie genommen 2. Dosissteigerung (24 - 40 Wochen) Zunehmende tägliche Dosierung in zweiwöchigen Intervallen 1 / 3 / 6 / 12 / 20 / 40 / 80 / 120 / 160 / 200 / 240 / 300 mg AR101 - Die erste Dosis der Prüfmedikation in jeder neuen Dosisstufe wurde unter ärztlicher Aufsicht im Studienzentrum verabreicht. Dosisanpassungen konnten zugelassen werden. - Probanden, die die Dosis von 300 mg pro Tag nicht über 2 Wochen innerhalb von 40 Wochen nach der Dosissteigerung tolerieren konnten, brachen die Studie vorzeitig ab. 3. Erhaltungstherapie (12 - 24 Wochen): Die Probanden, die mit der Erhaltungstherapie begannen, setzten die tägliche Einnahme der Prüfmedikation in einer Dosierung von 300 mg pro Tag über einen Zeitraum von insgesamt etwa 12 Monaten fort, wobei sie alle 4 Wochen das Studienzentrum besuchten. Die Dauer der Erhaltungstherapie könnte, je nach Dosierungsintervall, zwischen mindestens 12 und maximal 24 Wochen variieren. Eine Dosisanpassung war möglich. <u>Placebo-Arm:</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 (Nordamerika):</u> Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein mit keinen oder leichten Symptomen bei der Exit-DBPCFC <u>Primärer Endpunkt (Europa):</u> Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein mit keinen oder leichten Symptomen bei der Exit-DBPCFC <u>sekundäre Wirksamkeitsendpunkte (Nordamerika):</u> - Tolerieren von 300 mg (kumulativ 443 mg) Erdnussprotein mit keinen oder leichten allergischen Symptomen bei der Exit-DBPCFC Tolerieren von 1000 mg (kumulativ 2043 mg) Erdnussprotein mit keinen oder leichten allergischen Symptomen bei der Exit-DBPCFC Maximale Symptomschwere während der Exit-DBPCFC <u>sekundäre Endpunkte (Europa):</u> - Tolerieren von 600 mg (kumulativ 1043 mg) Erdnussprotein mit keinen oder leichten allergischen Symptomen bei der Exit-DBPCFC Tolerieren von 300 mg (kumulativ 443 mg) Erdnussprotein mit keinen oder leichten allergischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Symptomen bei der Exit-DBPCFC Maximale Symptomschwere während der Exit-DBPCFC Explorative Endpunkte - Veränderung der Konzentration Erdnuss spezifischem IgE & IgG4-Antikörpern Sekundäre Sicherheitsendpunkte: - Unerwünschte Ereignisse, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zu einer Abweichung der Dosierung führen, UE von besonderem Interesse (AESI): Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit bzw. Hypersensitivität); systemische allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion); gastrointestinale Symptome mit längerer Dosisunterbrechung; Exposition mit Nahrungsmittelallergenen; Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden durch die globale Protokolländerung 1.0 vom 27.06.2019 modifiziert: Die primären und sekundären Endpunkte wurden nach der Region (Nordamerika, Europa) definiert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Studie ARC005 wurde eine Fallzahl von 132 Probanden rekrutiert, die in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert wurden, um mit einer ausreichenden statistischen Power einen Behandlungseffekt in der primären Wirksamkeitsanalyse feststellen zu können. Für die Region Nordamerika bietet die Stichprobengröße eine Aussagekraft von 85 % zum Nachweis einer signifikant höheren Ansprechrate auf die Desensibilisierung mit AR101 im Vergleich zu Placebo mit einer Marge von 15 % für den primären Wirksamkeitsendpunkt (Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein mit keinen oder leichten Symptomen bei der Exit-DBPCFC). Für die Region Europa bietet die Stichprobengröße eine Aussagekraft von > 95 % zum Nachweis einer signifikant höheren Ansprechrate auf die Desensibilisierung mit AR101 im Vergleich zu Placebo für den primären Wirksamkeitsendpunkt (Tolerieren von 100 mg Erdnussprotein mit keinen oder leichten Symptomen bei der Exit-DBPCFC).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt. Kriterien für den vorzeitigen Studienabbruch: - Unerwünschtes Ereignis - Verwendung von unzulässigen Medikamenten - Tod - Entscheidung des Prüfarztes - Non-Compliance - Abbruch der Studie durch den Sponsor - Rückzug der Einwilligung durch den Probanden - In der Nachbeobachtung verloren Covid 19 - Andere Gründe

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels IXRS (engl. Interactive Voice or Web-Based Response System).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifikationsfaktor war die geographische Region (Nordamerika oder Europa)
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.
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 Verblindung der Behandlung bei einem medizinischen Notfall für das behandelnde Personal aufgehoben werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	AR101 und Placebo wurden oral eingenommen. Beide Präparate waren je nach Menge identisch verpackt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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 1 bis einschließlich 3 Jahren durchgeführt. Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse wird die primäre Wirksamkeitsanalyse anhand der Untergruppen der geographischen Region sowie Behandlungsdauer durchgeführt. Geographische Region: - Nordamerika (NA) - Europa (EU) Behandlungsdauer: - max. 64 Wochen - max. 24 Wochen
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) 146 b) 146 (98 AR101; 48 Placebo) (ITT) c) 146 (98 AR101; 48; Placebo) (ITT) und Completer: 128 (83 AR101; 45 Placebo) und Per Protocol Set: 116 (74 AR101; 42 Placebo)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	In der mit AR101 behandelten Gruppe (n=146) erhielten 146 Probanden AR101. Von 98 auf AR101 randomisierten Probanden brachen 15 Probanden die Studie ab: - Einwilligung widerrufen (n=5) - Unerwünschtes Ereignis (n=5) - In der Nachbeobachtung verloren (n=1) - Anderes (n=4) In der mit Placebo behandelten Gruppe (n=48) erhielten 48 Probanden Placebo.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Von 48 auf Placebo randomisierten Probanden brachen 3 Probanden die Studie ab: - Einwilligung widerrufen (n=1) - Unerwünschtes Ereignis (n=1) Anderes (n=1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Proband wurde am 03.11.2018 gescreent und am 27.12.2018 behandelt. Die letzte Visite des letzten Probanden fand am 05.07.2022 statt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde protokollgemäß beim letzten Studienbesuch des letzten Probanden beendet.

a: nach CONSORT 2010.

AESI: engl. Adverse Events of Special Interest; DBPCFC: engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; EU: Europa; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis; NA: Nordamerika; ITT: engl. Intention to Treat; IXRS: engl. Interactive Voice / Web-Based Response Systems

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

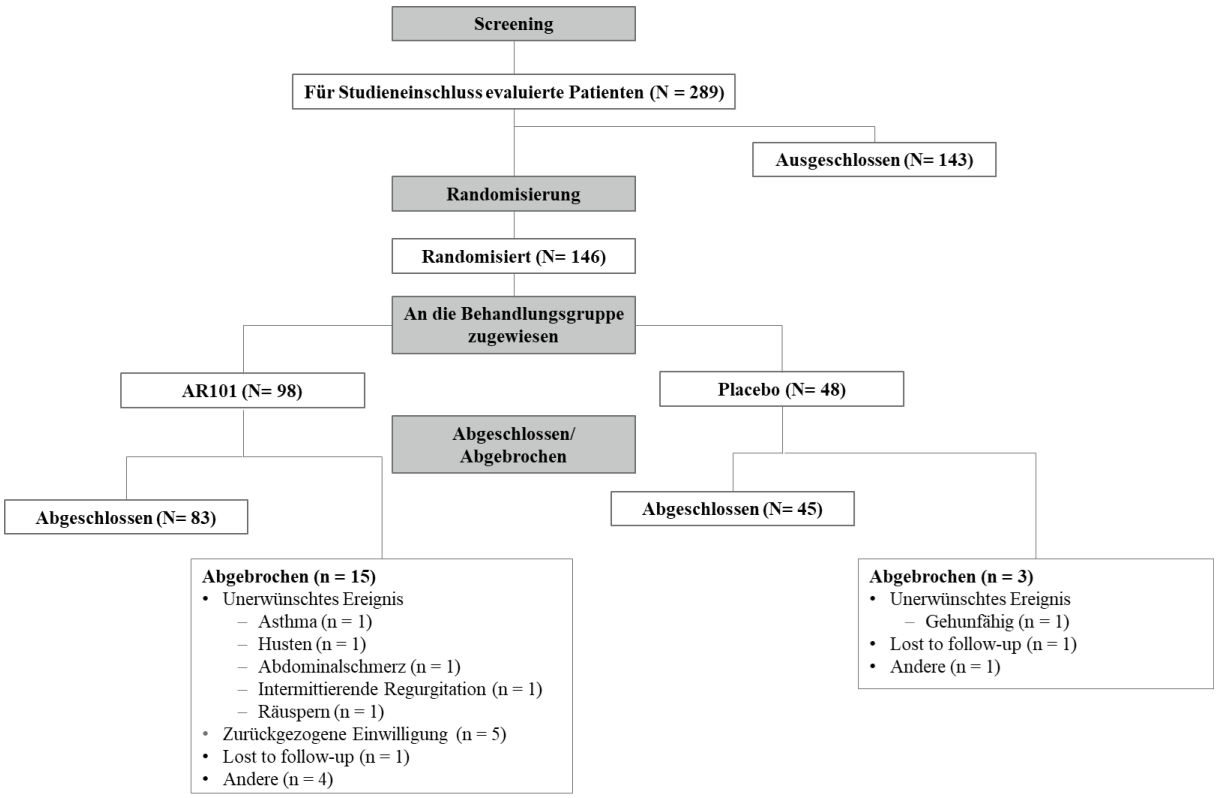

Abbildung 4-3: Patientenfluss der Studie ARC005 (POSEIDON)

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 4-73 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARC005 (POSEIDON)

Studie: ARC005 (POSEIDON)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie ARC005	A
Statistischer Analyseplan (SAP) der Studie ARC005	B
Protokoll der Studie ARC005	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:
A

Bei der Studie ARC005 (POSEIDON) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3-Studie.

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:
C

Probanden, die alle Kriterien für den Studieneinschluss erfüllten, wurden randomisiert einer Behandlung mit AR101 oder Placebo zugewiesen. Die Randomisierung war stratifiziert nach geografischer Region (Nordamerika und Europa). Die Probanden wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert den Behandlungsarmen zugeteilt. Die Randomisierungssequenz wurde von einem unabhängigen, nicht verblindeten Statistiker mittels eines Interactive Voice / web-based Response Systems (IXRS) durchgeführt, welches jedem Probanden eine individuelle Behandlungs-ID und den Behandlungsarm zuwies (AR101 vs. Placebo). Dadurch wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet war.

<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:
A, C

Die Randomisierung erfolgte als Zuteilung der Probanden im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme und wurde mittels eines IXRS durchgeführt. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Probanden aufrechterhalten.

<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:
A, C

Alle Probanden der Studie ARC005 (POSEIDON) wurden für die gesamte Studiendauer verblindet. Die Randomisierung erfolgte als Zuteilung der Probanden im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme und wurde mittels eines IXRS durchgeführt. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Probanden aufrechterhalten.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A, C

Die an der Durchführung der Studie ARC005 (POSEIDON) beteiligten Probanden bzw. ihre Eltern, Studienbetreuer und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlungsphasen verblindet. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Probanden aufrechterhalten.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Auf Basis der Quellen zur Methodik und den Ergebnissen der Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan) liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A

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 Probanden bzw. ihre Eltern sowie behandelnden Personen waren über die gesamte Studie verblindet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B; C

Bei der Studie ARC005 (POSEIDON) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3-Studie. Probanden, die alle Kriterien für den Studieneinschluss erfüllten, wurden randomisiert einer Behandlung mit AR101 oder Placebo zugewiesen. Die Randomisierung war stratifiziert nach geografischer Region (Nordamerika und Europa). Die Probanden wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert den Behandlungsarmen zugeteilt. Die Randomisierungssequenz wurde von einem unabhängigen, nicht verblindeten Statistiker mittels eines IXRS durchgeführt, welches jedem Probanden eine individuelle Behandlungs-ID und den Behandlungsarm zuwies (AR101 vs. Placebo). Dadurch wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet war. Die an der Durchführung der Studie ARC005 (POSEIDON) beteiligten Probanden bzw. ihre Eltern, Studienbetreuer und Sponsorenpersonal waren während der gesamten Behandlungsphasen verblindet. Die Verblindung der Studie wurde bis zum Studienabschluss des letzten Probanden aufrechterhalten. Die erhobenen Endpunktdaten wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können. Daher wird das Verzerrungspotential für die Studie ARC005 (POSEIDON) als niedrig eingeschätzt.

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:

Der Endpunkt Desensibilisierung gegen Erdnuss wurde mittels DBPCFC erfasst. Der Proband bzw. ihre Eltern und die Studienbetreuer waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert und berichtet wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ARC005 (POSEIDON) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse wurde mittels Verblindung ausgeschlossen.
Der Endpunkt wurde mittels DBPCFC, dem Goldstandard zur Simulation einer versehentlichen Nahrungsmittelexposition, erfasst. Der Proband bzw. ihre Eltern und die Studienbetreuer waren verblindet. Nach Einnahme der jeweiligen Dosis wurden auftretende Symptome vom verblindeten Studienarzt beurteilt, der nicht direkt an der Überwachung der Dosierung der Studienmedikation oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war. Die Screening- und Exit-DBPCFC eines Probanden sollten, falls möglich, vom selben verblindeten Studienarzt überwacht werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert und berichtet wurden. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Reduktion der Symptomschwere bei allergischen Reaktionen auf Erdnuss und das Erreichen von Symptomfreiheit wurde mittels DBPCFC erfasst. Der Proband bzw. ihre Eltern und die Studienbetreuer waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert und berichtet wurden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ARC005 (POSEIDON) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse wurde mittels Verblindung ausgeschlossen.
Die Reduktion der Symptomschwere bei allergischen Reaktionen auf Erdnuss und das Erreichen von Symptomfreiheit wurde mittels DBPCFC, dem Goldstandard zur Simulation einer versehentlichen Nahrungsmittelexposition, erfasst. Der Proband bzw. ihre Eltern und die Studienbetreuer waren verblindet. Nach Einnahme der jeweiligen Dosis wurden auftretende Symptome vom verblindeten Studienarzt beurteilt, der nicht direkt an der Überwachung der Dosierung der Studienmedikation oder

der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war. Die Screening- und Exit-DBPCFC eines Probanden sollten, falls möglich, vom selben verblindeten Studienarzt überwacht werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert und berichtet wurden. 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 DBPCFC wurde komplett verblindet erfasst. Der Proband bzw. ihre Eltern und die Studienbetreuer waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert und berichtet wurden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ARC005 (POSEIDON) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse wurde mittels Verblindung ausgeschlossen.
In der DBPCFC, dem Goldstandard zur Simulation einer versehentlichen Nahrungsmittelexposition, wurde die Verwendung von Notfallmedikation zur Behandlung etwaiger allergischer Symptome verblindet erfasst. Der Proband bzw. ihre Eltern und die Studienbetreuer waren verblindet. Nach Einnahme der jeweiligen Dosis wurden auftretende Symptome vom verblindeten Studienarzt beurteilt, der nicht direkt an der Überwachung der Dosierung der Studienmedikation oder der Beurteilung oder Behandlung von unerwünschten Ereignissen beteiligt war. Die Screening- und Exit-DBPCFC eines

Probanden sollten, falls möglich, vom selben verblindeten Studienarzt überwacht werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert und berichtet wurden. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Inzidenz allergischer Reaktionen nach Exposition mit Erdnussallergenen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Proband bzw. ihre Eltern und die Studienbetreuer waren verblindet. Alle Probanden 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:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert und berichtet wurden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ARC005 (POSEIDON) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse wurde mittels Verblindung ausgeschlossen.
Der Proband bzw. ihre Eltern und die Studienbetreuer waren verblindet. Alle Probanden in beiden Behandlungsarmen hielten innerhalb der Studie eine strenge Erdnusskarenz. Die Exposition gegenüber Erdnussallergenen war daher eine in der Regel unbeabsichtigte Einnahme von Erdnüssen. Das darauffolgende Auftreten von allergischen Reaktionen während des Behandlungszeitraums aufgrund von versehentlicher Exposition mit Erdnuss spiegelt daher das typische Leben eines Erdnussallergikers wider, bei dem allergische Reaktionen nach Erdnussexposition 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 bzw. ihre Eltern und die Studienbetreuer waren verblindet. Alle Probanden 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:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert und berichtet wurden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ARC005 (POSEIDON) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse wurde mittels Verblindung ausgeschlossen.
Der Proband bzw. ihre Eltern und die Studienbetreuer waren verblindet. Falls außerhalb des Studienzentrums ein anaphylaktischer Schock aufgetreten wäre, wäre das entsprechende behandelnde ärztliche Personal nicht in die Studie einbezogen und daher verblindet gewesen. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Proband bzw. ihre Eltern und die Studienbetreuer waren verblindet. Zudem war der Studienarzt, der an der Überwachung der Dosierung der Studienmedikation 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 Probanden aufrechterhalten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der Safety-Population analysiert und berichtet wurden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ARC005 (POSEIDON) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Erfassung unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, wurde mittels Verblindung ausgeschlossen.

Der Proband bzw. ihre Eltern und die Studienbetreuer waren verblindet. Zudem war der Studienarzt, der an der Überwachung der Dosierung der Studienmedikation 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 Probanden 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. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Proband bzw. ihre Eltern und die Studienbetreuer waren verblindet. Zudem war der Studienarzt, der an der Überwachung der Dosierung der Studienmedikation 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 Probanden aufrechterhalten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der Safety-Population analysiert und berichtet wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ARC005 (POSEIDON) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurde mittels Verblindung ausgeschlossen.
Der Proband bzw. ihre Eltern und die Studienbetreuer waren verblindet. Zudem war der Studienarzt, der an der Überwachung der Dosierung der Studienmedikation 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 Probanden 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. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

Anhang 4-G: Tabellarische Darstellung der Subgruppenanalysen (unabhängig vom p-Interaktionswert)

Table 2.1.3.1: Proportion of subjects who tolerate 1000mg at exit DBPCFC Subgroup: Geographic Region (ITT analysis set) 269
Table 2.1.3.2: Proportion of subjects who tolerate 1000mg at exit DBPCFC Subgroup: Sex (ITT analysis set) 270
Table 2.1.2.1: Proportion of subjects who tolerate 600mg at exit DBPCFC Subgroup: Geographic Region (ITT analysis set) 271
Table 2.1.2.2: Proportion of subjects who tolerate 600mg at exit DBPCFC Subgroup: Sex (ITT analysis set) 272
Table 2.1.1.1: Proportion of subjects who tolerate 300mg at exit DBPCFC Subgroup: Geographic Region (ITT analysis set) 273
Table 2.1.1.2: Proportion of subjects who tolerate 300mg at exit DBPCFC Subgroup: Sex (ITT analysis set) 274
Table 2.1.4.1: Proportion of subjects who tolerate 2000mg at exit DBPCFC Subgroup: Geographic Region (ITT analysis set) 275
Table 2.1.4.2: Proportion of subjects who tolerate 2000mg at exit DBPCFC Subgroup: Sex (ITT analysis set) 276
Table 2.1.5.1: Change in maximum tolerated dose from screening to exit DBPCFC Subgroup: Geographic Region (ITT analysis set) 277
Table 2.1.5.1: Change in maximum tolerated dose from screening to exit DBPCFC Subgroup: Geographic Region (ITT analysis set) 278
Table 2.1.5.2: Change in maximum tolerated dose from screening to exit DBPCFC Subgroup: Sex (ITT analysis set) 279
Table 2.1.5.2: Change in maximum tolerated dose from screening to exit DBPCFC Subgroup: Sex (ITT analysis set) 280
Table 2.2.3.1: Proportion of subjects with moderate or severe (or higher) symptoms at exit DBPCFC, up to 1000mg Subgroup: Geographic Region (ITT analysis set) 281
Table 2.2.3.2: Proportion of subjects with moderate or severe (or higher) symptoms at exit DBPCFC, up to 1000mg Subgroup: Sex (ITT analysis set) 282
Table 2.2.1.1: Proportion of subjects with no symptoms at exit DBPCFC, up to 1000mg Subgroup: Geographic Region (ITT analysis set) 283
Table 2.2.1.2: Proportion of subjects with no symptoms at exit DBPCFC, up to 1000mg Subgroup: Sex (ITT analysis set) 284
Table 2.4.1.1: Proportion of subjects with no respiratory symptoms at exit DBPCFC, up to 1000mg Subgroup: Geographic Region (ITT analysis set) 285
Table 2.4.1.2: Proportion of subjects with no respiratory symptoms at exit DBPCFC, up to 1000mg Subgroup: Sex (ITT analysis set) 286
Table 2.4.2.1: Proportion of subjects with no gastrointestinal symptoms at exit DBPCFC, up to 1000mg Subgroup: Geographic Region (ITT analysis set) 287

Table 2.4.2.2: Proportion of subjects with no gastrointestinal symptoms at exit DBPCFC, up to 1000mg Subgroup: Sex (ITT analysis set) 288
Table 2.4.4.1: Proportion of subjects with no allergic reactions to the skin at exit DBPCFC, up to 1000mg Subgroup: Geographic Region (ITT analysis set) 289
Table 2.4.4.2: Proportion of subjects with no allergic reactions to the skin at exit DBPCFC, up to 1000mg Subgroup: Sex (ITT analysis set) 290
Table 2.3.1.1: Proportion of subjects with no symptoms at exit DBPCFC, up to 2000mg Subgroup: Geographic Region (ITT analysis set) 291
Table 2.3.1.2: Proportion of subjects with no symptoms at exit DBPCFC, up to 2000mg Subgroup: Sex (ITT analysis set) 292
Table 3.1.1.1: Treatment emergent adverse events (overall study period) Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set) 293
Table 3.1.1.2: Treatment emergent adverse events (overall study period) Subgroup: Sex (Safety analysis set) 294
Table 3.1.4.1: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set) 295
Table 3.1.4.2: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) Subgroup: Sex (Safety analysis set) 296
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set) 297
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT Subgroup: Sex (Safety analysis set) 327
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set) 360
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT Subgroup: Sex (Safety analysis set) 390
Table 3.2.1.1: Treatment emergent adverse events of special interest (overall study period) Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set) 423
Table 3.2.1.2: Treatment emergent adverse events of special interest (overall study period) Subgroup: Sex (Safety analysis set) 427
Table 3.2.4.1: Non-severe treatment emergent adverse events of special interest (overall study period) Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set) 431
Table 3.2.4.2: Non-severe treatment emergent adverse events of special interest (overall study period) Subgroup: Sex (Safety analysis set) 435

Table 3.3.1.1: Treatment emergent adverse events excluding "disease-related" adverse events (overall study period) Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set) 439
Table 3.3.1.2: Treatment emergent adverse events excluding "disease-related" adverse events (overall study period) Subgroup: Sex (Safety analysis set) 440
Table 3.3.4.1: Non-severe treatment emergent adverse events excluding "disease-related" adverse events (overall study period) Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set) 441
Table 3.3.4.2: Non-severe treatment emergent adverse events excluding "disease-related" adverse events (overall study period) Subgroup: Sex (Safety analysis set) 442

Morbidität

Desensibilisierung gegen Erdnuss

Table 2.1.3.1: Proportion of subjects who tolerate 1000mg at exit DBPCFC
Subgroup: Geographic Region (ITT analysis set)

Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	AR101 (N=98) n (%)	Placebo (N=48) N/N'	Placebo (N=48) n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Geographic Region								0.7853
North America	56/ 56	39 (69.6)	28/ 28	1 (3.6)	19.500 (2.824,134.668) 0.0026	61.941 (7.772,493.640) <.0001	0.661 (0.522,0.799) <.0001	
Europe	42/ 42	28 (66.7)	20/ 20	1 (5.0)	13.333 (1.950,91.153) 0.0083	38.000 (4.604,313.665) 0.0007	0.617 (0.445,0.788) <.0001	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTEFFBIN.SAS
Date/time of run: 28MAR2024 15:32

Table 2.1.3.2: Proportion of subjects who tolerate 1000mg at exit DBPCFC
Subgroup: Sex (ITT analysis set)

Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	AR101 (N=98) n (%)	Placebo (N=48) N/N'	Placebo (N=48) n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Sex								0.8763
Male	57/ 57	37 (64.9)	28/ 28	1 (3.6)	18.175 (2.627,125.733) 0.0033	49.950 (6.311,395.341) 0.0002	0.613 (0.472,0.755) <.0001	
Female	41/ 41	30 (73.2)	20/ 20	1 (5.0)	14.634 (2.147,99.750) 0.0061	51.818 (6.181,434.408) 0.0003	0.682 (0.516,0.848) <.0001	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTEFFBIN.SAS
Date/time of run: 28MAR2024 15:32

Table 2.1.2.1: Proportion of subjects who tolerate 600mg at exit DBPCFC
Subgroup: Geographic Region (ITT analysis set)

Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	AR101 (N=98) n (%)	Placebo (N=48) N/N'	Placebo (N=48) n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Geographic Region								0.3225
North America	56/ 56	43 (76.8)	28/ 28	1 (3.6)	21.500 (3.121,148.128) 0.0018	89.308 (11.045,722.126) <.0001	0.732 (0.602,0.862) <.0001	
Europe	42/ 42	29 (69.0)	20/ 20	2 (10.0)	6.905 (1.826,26.115) 0.0044	20.077 (4.051,99.507) 0.0002	0.590 (0.399,0.782) <.0001	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTEFFBIN.SAS
Date/time of run: 28MAR2024 15:32

Table 2.1.2.2: Proportion of subjects who tolerate 600mg at exit DBPCFC
Subgroup: Sex (ITT analysis set)

Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	AR101 (N=98) n (%)	Placebo (N=48) N/N'	Placebo (N=48) n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Sex								0.4224
Male	57/ 57	40 (70.2)	28/ 28	1 (3.6)	19.649 (2.846,135.654) 0.0025	63.529 (7.976,505.997) <.0001	0.666 (0.529,0.803) <.0001	
Female	41/ 41	32 (78.0)	20/ 20	2 (10.0)	7.805 (2.075,29.357) 0.0024	32.000 (6.224,164.534) <.0001	0.680 (0.498,0.863) <.0001	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTEFFBIN.SAS
Date/time of run: 28MAR2024 15:32

Table 2.1.1.1: Proportion of subjects who tolerate 300mg at exit DBPCFC
Subgroup: Geographic Region (ITT analysis set)

Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	AR101 (N=98) n (%)	Placebo (N=48) N/N'	Placebo (N=48) n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Geographic Region								0.6735
North America	56/ 56	46 (82.1)	28/ 28	6 (21.4)	3.833 (1.866,7.873) 0.0003	16.867 (5.435,52.343) <.0001	0.607 (0.425,0.789) <.0001	
Europe	42/ 42	32 (76.2)	20/ 20	5 (25.0)	3.048 (1.400,6.633) 0.0050	9.600 (2.788,33.053) 0.0003	0.512 (0.283,0.741) <.0001	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTEFFBIN.SAS
Date/time of run: 28MAR2024 15:32

Table 2.1.1.2: Proportion of subjects who tolerate 300mg at exit DBPCFC
Subgroup: Sex (ITT analysis set)

Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	AR101 (N=98) n (%)	Placebo (N=48) N/N'	Placebo (N=48) n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Sex								0.0024
Male	57/ 57	45 (78.9)	28/ 28	2 (7.1)	11.053 (2.888,42.304) 0.0005	48.750 (10.113,235.001) <.0001	0.718 (0.576,0.861) <.0001	
Female	41/ 41	33 (80.5)	20/ 20	9 (45.0)	1.789 (1.077,2.971) 0.0247	5.042 (1.562,16.270) 0.0068	0.355 (0.105,0.604) 0.0053	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTEFFBIN.SAS
Date/time of run: 28MAR2024 15:32

Table 2.1.4.1: Proportion of subjects who tolerate 2000mg at exit DBPCFC
Subgroup: Geographic Region (ITT analysis set)

Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	AR101 (N=98) n (%)	Placebo (N=48) N/N'	Placebo (N=48) n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Geographic Region								0.4748
North America	56/ 56	36 (64.3)	28/ 28	0 (0.0)	37.140 (2.363,583.703) 0.0101	101.488 (5.883,1750.758) 0.0015	0.623 (0.490,0.756) <.0001	
Europe	42/ 42	24 (57.1)	20/ 20	1 (5.0)	11.429 (1.662,78.596) 0.0133	25.333 (3.097,207.227) 0.0026	0.521 (0.344,0.699) <.0001	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTEFFBIN.SAS
Date/time of run: 28MAR2024 15:32

Table 2.1.4.2: Proportion of subjects who tolerate 2000mg at exit DBPCFC
Subgroup: Sex (ITT analysis set)

Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	AR101 (N=98) n (%)	Placebo (N=48) N/N'	Placebo (N=48) n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Sex								0.6006
Male	57/ 57	32 (56.1)	28/ 28	0 (0.0)	32.500 (2.063,512.084) 0.0133	72.647 (4.229,1248.002) 0.0031	0.543 (0.407,0.679) <.0001	
Female	41/ 41	28 (68.3)	20/ 20	1 (5.0)	13.659 (1.999,93.322) 0.0077	40.923 (4.933,339.485) 0.0006	0.633 (0.461,0.804) <.0001	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTEFFBIN.SAS
Date/time of run: 28MAR2024 15:32

POSEIDON ARC005
Table 2.1.5.1: Change in maximum tolerated dose from screening to exit DBPCFC
Subgroup: Geographic Region (ITT analysis set)

Subgroup Level	Statistic	AR101 (N=98)	Placebo (N=48)	Interaction p-value
Geographic Region				0.5297
North America	n	56	28	
	Median (min, max)	1900.0 (0.0, 1999.0)	0.0 (-99.0, 900.0)	
	Mean (SD)	1356.02 (827.909)	79.68 (193.945)	
	Log_{10} scale: Mean (SD)	1.39 (0.813)	0.21 (0.728)	
	AR101 versus Placebo:			
	Log_{10} scale: LS mean difference (95% CI) [1]	1.251 (0.890, 1.611)		
	Geometric LS mean ratio (95% CI) [2]	17.804 (7.769, 40.800)		
	p-value	<.0001		
	Hedge's G (95% CI)	1.584 (1.069, 2.099)		

N: Number of subjects in analysis set. DBPCFC: Double-blind placebo-controlled food challenge. CI: Confidence interval. LS: Least squares. Max: Maximum. Min: Minimum. MTD: Maximum tolerated dose. SD: Standard deviation.
The reference group is Placebo.
[1] ANCOVA model for change in MTD from screening to exit DBPCFC (Log_{10} mg) with terms treatment, level and treatment*level interaction
as categorical covariates and MTD during screening DBPCFC (Log_{10} mg) as a continuous covariate.
[2] Geometric LS mean ratio was converted to the original scale by calculating the anti-log of the Log_{10} mean differences.

Source: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTEFFCON.SAS
Date/time of run: 03APR2024 11:21

POSEIDON ARC005
Table 2.1.5.1: Change in maximum tolerated dose from screening to exit DBPCFC
Subgroup: Geographic Region (ITT analysis set)

Subgroup Level	Statistic	AR101 (N=98)	Placebo (N=48)	Interaction p-value
Geographic Region				0.5297
Europe	n	42	20	
	Median (min, max)	1900.0 (0.0, 1997.0)	45.0 (-97.0, 1970.0)	
	Mean (SD)	1239.02 (867.234)	173.35 (453.821)	
	Log_{10} scale: Mean (SD)	1.36 (0.842)	0.41 (1.245)	
	AR101 versus Placebo:			
	Log_{10} scale: LS mean difference (95% CI) [1]	1.074 (0.650, 1.497)		
	Geometric LS mean ratio (95% CI) [2]	11.853 (4.470, 31.432)		
	p-value	<.0001		
	Hedge's G (95% CI)	1.360 (0.774, 1.946)		

N: Number of subjects in analysis set. DBPCFC: Double-blind placebo-controlled food challenge. CI: Confidence interval. LS: Least squares. Max: Maximum. Min: Minimum. MTD: Maximum tolerated dose. SD: Standard deviation.
The reference group is Placebo.
[1] ANCOVA model for change in MTD from screening to exit DBPCFC (Log_{10} mg) with terms treatment, level and treatment*level interaction
as categorical covariates and MTD during screening DBPCFC (Log_{10} mg) as a continuous covariate.
[2] Geometric LS mean ratio was converted to the original scale by calculating the anti-log of the Log_{10} mean differences.

Source: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTEFFCON.SAS
Date/time of run: 03APR2024 11:21

POSEIDON ARC005
Table 2.1.5.2: Change in maximum tolerated dose from screening to exit DBPCFC
Subgroup: Sex (ITT analysis set)

Subgroup Level	Statistic	AR101 (N=98)	Placebo (N=48)	Interaction p-value
Sex				0.6369
Male	n	57	28	
	Median (min, max)	1900.0 (0.0, 1999.0)	0.0 (-70.0, 900.0)	
	Mean (SD)	1230.77 (855.843)	56.04 (179.158)	
	Log_{10} scale: Mean (SD)	1.35 (0.797)	0.27 (0.767)	
	AR101 versus Placebo:			
	Log_{10} scale: LS mean difference (95% CI) [1]	1.233 (0.873, 1.593)		
	Geometric LS mean ratio (95% CI) [2]	17.098 (7.457, 39.201)		
	p-value	<.0001		
	Hedge's G (95% CI)	1.568 (1.055, 2.080)		

N: Number of subjects in analysis set. DBPCFC: Double-blind placebo-controlled food challenge. CI: Confidence interval. LS: Least squares. Max: Maximum. Min: Minimum. MTD: Maximum tolerated dose. SD: Standard deviation.
The reference group is Placebo.
[1] ANCOVA model for change in MTD from screening to exit DBPCFC (Log_{10} mg) with terms treatment, level and treatment*level interaction
as categorical covariates and MTD during screening DBPCFC (Log_{10} mg) as a continuous covariate.
[2] Geometric LS mean ratio was converted to the original scale by calculating the anti-log of the Log_{10} mean differences.

Source: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTEFFCON.SAS
Date/time of run: 03APR2024 11:21

POSEIDON ARC005
Table 2.1.5.2: Change in maximum tolerated dose from screening to exit DBPCFC
Subgroup: Sex (ITT analysis set)

Subgroup Level	Statistic	AR101 (N=98)	Placebo (N=48)	Interaction p-value
Sex				0.6369
Female	n	41	20	
	Median (min, max)	1900.0 (0.0, 1997.0)	70.0 (-99.0, 1970.0)	
	Mean (SD)	1410.29 (822.747)	206.45 (453.089)	
	Log_{10} scale: Mean (SD)	1.42 (0.862)	0.32 (1.221)	
	AR101 versus Placebo:			
	Log_{10} scale: LS mean difference (95% CI) [1]	1.100 (0.678, 1.522)		
	Geometric LS mean ratio (95% CI) [2]	12.595 (4.769, 33.263)		
	p-value	<.0001		
	Hedge's G (95% CI)	1.399 (0.807, 1.991)		

N: Number of subjects in analysis set. DBPCFC: Double-blind placebo-controlled food challenge. CI: Confidence interval. LS: Least squares. Max: Maximum. Min: Minimum. MTD: Maximum tolerated dose. SD: Standard deviation.
The reference group is Placebo.
[1] ANCOVA model for change in MTD from screening to exit DBPCFC (Log_{10} mg) with terms treatment, level and treatment*level interaction
as categorical covariates and MTD during screening DBPCFC (Log_{10} mg) as a continuous covariate.
[2] Geometric LS mean ratio was converted to the original scale by calculating the anti-log of the Log_{10} mean differences.

Source: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTEFFCON.SAS
Date/time of run: 03APR2024 11:21

Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit

POSEIDON ARC005
Table 2.2.3.1: Proportion of subjects with moderate or severe (or higher) symptoms at exit DBPCFC, up to 1000mg
Subgroup: Geographic Region (ITT analysis set)

Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	AR101 (N=98) n (%)	Placebo (N=48) N/N'	Placebo (N=48) n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Geographic Region								0.4385
North America	56/ 56	8 (14.3)	28/ 28	15 (53.6)	0.267 (0.129,0.552) 0.0004	0.144 (0.050,0.415) 0.0003	-0.393 (-0.599,-0.187) 0.0002	
Europe	42/ 42	7 (16.7)	20/ 20	8 (40.0)	0.417 (0.176,0.988) 0.0469	0.300 (0.090,1.004) 0.0507	-0.233 (-0.476,0.009) 0.0593	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTEFFBIN.SAS
Date/time of run: 28MAR2024 15:32

POSEIDON ARC005
Table 2.2.3.2: Proportion of subjects with moderate or severe (or higher) symptoms at exit DBPCFC, up to 1000mg
Subgroup: Sex (ITT analysis set)

Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	AR101 (N=98) n (%)	Placebo (N=48) N/N'	Placebo (N=48) n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Sex								0.8373
Male	57/ 57	10 (17.5)	28/ 28	16 (57.1)	0.307 (0.161,0.587) 0.0004	0.160 (0.058,0.439) 0.0004	-0.396 (-0.604,-0.188) 0.0002	
Female	41/ 41	5 (12.2)	20/ 20	7 (35.0)	0.348 (0.126,0.962) 0.0419	0.258 (0.070,0.957) 0.0428	-0.228 (-0.460,0.004) 0.0538	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTEFFBIN.SAS
Date/time of run: 28MAR2024 15:32

POSEIDON ARC005
Table 2.2.1.1: Proportion of subjects with no symptoms at exit DBPCFC, up to 1000mg
Subgroup: Geographic Region (ITT analysis set)

Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	AR101 (N=98) n (%)	Placebo (N=48) N/N'	Placebo (N=48) n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Geographic Region								0.6856
North America	56/ 56	37 (66.1)	28/ 28	1 (3.6)	18.500 (2.675,127.938) 0.0031	52.579 (6.627,417.166) 0.0002	0.625 (0.483,0.767) <.0001	
Europe	42/ 42	22 (52.4)	20/ 20	1 (5.0)	10.476 (1.518,72.319) 0.0172	20.900 (2.559,170.686) 0.0046	0.474 (0.295,0.653) <.0001	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTEFFBIN.SAS
Date/time of run: 28MAR2024 15:32

POSEIDON ARC005
Table 2.2.1.2: Proportion of subjects with no symptoms at exit DBPCFC, up to 1000mg
Subgroup: Sex (ITT analysis set)

Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	AR101 (N=98) n (%)	Placebo (N=48) N/N'	Placebo (N=48) n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Sex								0.8218
Male	57/ 57	34 (59.6)	28/ 28	1 (3.6)	16.702 (2.409,115.812) 0.0044	39.913 (5.062,314.689) 0.0005	0.561 (0.416,0.706) <.0001	
Female	41/ 41	25 (61.0)	20/ 20	1 (5.0)	12.195 (1.777,83.680) 0.0109	29.687 (3.612,244.017) 0.0016	0.560 (0.383,0.737) <.0001	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTEFFBIN.SAS
Date/time of run: 28MAR2024 15:32

POSEIDON ARC005
Table 2.4.1.1: Proportion of subjects with no respiratory symptoms at exit DBPCFC, up to 1000mg
Subgroup: Geographic Region (ITT analysis set)

Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	AR101 (N=98) n (%)	Placebo (N=48) N/N'	Placebo (N=48) n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Geographic Region								0.6946
North America	56/ 56	46 (82.1)	28/ 28	20 (71.4)	1.150 (0.883,1.498) 0.2998	1.840 (0.633,5.352) 0.2630	0.107 (-0.088,0.302) 0.2818	
Europe	42/ 42	31 (73.8)	20/ 20	14 (70.0)	1.054 (0.751,1.480) 0.7592	1.208 (0.372,3.923) 0.7534	0.038 (-0.203,0.279) 0.7566	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTEFFBIN.SAS
Date/time of run: 28MAR2024 15:32

POSEIDON ARC005
Table 2.4.1.2: Proportion of subjects with no respiratory symptoms at exit DBPCFC, up to 1000mg
Subgroup: Sex (ITT analysis set)

Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	AR101 (N=98) n (%)	Placebo (N=48) N/N'	Placebo (N=48) n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Sex								0.1802
Male	57/ 57	46 (80.7)	28/ 28	18 (64.3)	1.255 (0.926,1.701) 0.1424	2.323 (0.842,6.411) 0.1036	0.164 (-0.041,0.369) 0.1164	
Female	41/ 41	31 (75.6)	20/ 20	16 (80.0)	0.945 (0.715,1.250) 0.6925	0.775 (0.210,2.864) 0.7023	-0.044 (-0.263,0.175) 0.6945	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTEFFBIN.SAS
Date/time of run: 28MAR2024 15:32

POSEIDON ARC005
Table 2.4.2.1: Proportion of subjects with no gastrointestinal symptoms at exit DBPCFC, up to 1000mg
Subgroup: Geographic Region (ITT analysis set)

Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	AR101 (N=98) n (%)	Placebo (N=48) N/N'	Placebo (N=48) n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Geographic Region								0.8394
North America	56/ 56	52 (92.9)	28/ 28	17 (60.7)	1.529 (1.125,2.078) 0.0066	8.412 (2.366,29.912) 0.0010	0.321 (0.128,0.514) 0.0011	
Europe	42/ 42	34 (81.0)	20/ 20	10 (50.0)	1.619 (1.020,2.570) 0.0410	4.250 (1.323,13.650) 0.0151	0.310 (0.060,0.559) 0.0149	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTEFFBIN.SAS
Date/time of run: 28MAR2024 15:32

POSEIDON ARC005
Table 2.4.2.2: Proportion of subjects with no gastrointestinal symptoms at exit DBPCFC, up to 1000mg
Subgroup: Sex (ITT analysis set)

Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	AR101 (N=98) n (%)	Placebo (N=48) N/N'	Placebo (N=48) n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Sex								0.8348
Male	57/ 57	52 (91.2)	28/ 28	16 (57.1)	1.596 (1.147,2.222) 0.0056	7.800 (2.387,25.491) 0.0007	0.341 (0.143,0.538) 0.0007	
Female	41/ 41	34 (82.9)	20/ 20	11 (55.0)	1.508 (0.991,2.295) 0.0554	3.974 (1.198,13.182) 0.0241	0.279 (0.033,0.526) 0.0264	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTEFFBIN.SAS
Date/time of run: 28MAR2024 15:32

POSEIDON ARC005
Table 2.4.4.1: Proportion of subjects with no allergic reactions to the skin at exit DBPCFC, up to 1000mg
Subgroup: Geographic Region (ITT analysis set)

Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	AR101 (N=98) n (%)	Placebo (N=48) N/N'	Placebo (N=48) n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Geographic Region								0.3408
North America	56/ 56	46 (82.1)	28/ 28	14 (50.0)	1.643 (1.112,2.426) 0.0126	4.600 (1.678,12.607) 0.0030	0.321 (0.111,0.532) 0.0028	
Europe	42/ 42	38 (90.5)	20/ 20	14 (70.0)	1.293 (0.954,1.750) 0.0972	4.071 (0.998,16.605) 0.0503	0.205 (-0.015,0.424) 0.0676	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTEFFBIN.SAS
Date/time of run: 28MAR2024 15:32

POSEIDON ARC005
Table 2.4.4.2: Proportion of subjects with no allergic reactions to the skin at exit DBPCFC, up to 1000mg
Subgroup: Sex (ITT analysis set)

Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	AR101 (N=98) n (%)	Placebo (N=48) N/N'	Placebo (N=48) n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Sex								0.4683
Male	57/ 57	47 (82.5)	28/ 28	17 (60.7)	1.358 (0.985,1.872) 0.0617	3.041 (1.096,8.437) 0.0326	0.217 (0.011,0.424) 0.0387	
Female	41/ 41	37 (90.2)	20/ 20	11 (55.0)	1.641 (1.090,2.470) 0.0176	7.568 (1.949,29.386) 0.0035	0.352 (0.116,0.589) 0.0034	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTEFFBIN.SAS
Date/time of run: 28MAR2024 15:32

POSEIDON ARC005
Table 2.3.1.1: Proportion of subjects with no symptoms at exit DBPCFC, up to 2000mg
Subgroup: Geographic Region (ITT analysis set)

Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	AR101 (N=98) n (%)	Placebo (N=48) N/N'	Placebo (N=48) n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Geographic Region								0.6584
North America	56/ 56	32 (57.1)	28/ 28	1 (3.6)	16.000 (2.304,111.114) 0.0050	36.000 (4.566,283.844) 0.0007	0.536 (0.389,0.682) <.0001	
Europe	42/ 42	18 (42.9)	20/ 20	1 (5.0)	8.571 (1.229,59.765) 0.0301	14.250 (1.742,116.565) 0.0132	0.379 (0.201,0.556) <.0001	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTEFFBIN.SAS
Date/time of run: 28MAR2024 15:32

POSEIDON ARC005
Table 2.3.1.2: Proportion of subjects with no symptoms at exit DBPCFC, up to 2000mg
Subgroup: Sex (ITT analysis set)

Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	AR101 (N=98) n (%)	Placebo (N=48) N/N'	Placebo (N=48) n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Sex								0.8140
Male	57/ 57	29 (50.9)	28/ 28	1 (3.6)	14.246 (2.044,99.278) 0.0073	27.964 (3.556,219.929) 0.0015	0.473 (0.326,0.620) <.0001	
Female	41/ 41	21 (51.2)	20/ 20	1 (5.0)	10.244 (1.482,70.827) 0.0184	19.950 (2.438,163.250) 0.0053	0.462 (0.282,0.643) <.0001	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTEFFBIN.SAS
Date/time of run: 28MAR2024 15:32

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.1: Treatment emergent adverse events (overall study period)
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
At least one								
At least one								
Geographic Region								0.8320
North America	56/ 56	54 (96.4)	28/ 28	27 (96.4)	1.000 (0.916,1.091) 1.0000	1.000 (0.087,11.525) 1.0000	0.000 (-0.084,0.084) 1.0000	
Europe	42/ 42	42 (100.0)	20/ 20	20 (100.0)	1.012 (0.940,1.091) 0.7434	2.073 (0.040,108.232) 0.7179	0.012 (-0.060,0.085) 0.7424	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.2: Treatment emergent adverse events (overall study period)
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
At least one								
At least one								
Sex								0.6168
Male	57/ 57	56 (98.2)	28/ 28	27 (96.4)	1.019 (0.941,1.103) 0.6444	2.074 (0.125,34.436) 0.6108	0.018 (-0.059,0.095) 0.6425	
Female	41/ 41	40 (97.6)	20/ 20	20 (100.0)	0.988 (0.904,1.079) 0.7860	0.659 (0.026,16.889) 0.8008	-0.012 (-0.098,0.074) 0.7862	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.1: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period)
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
At least one								
At least one								
Geographic Region								0.8320
North America	56/ 56	54 (96.4)	28/ 28	27 (96.4)	1.000 (0.916,1.091) 1.0000	1.000 (0.087,11.525) 1.0000	0.000 (-0.084,0.084) 1.0000	
Europe	42/ 42	42 (100.0)	20/ 20	20 (100.0)	1.012 (0.940,1.091) 0.7434	2.073 (0.040,108.232) 0.7179	0.012 (-0.060,0.085) 0.7424	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.2: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period)
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
At least one								
At least one								
Sex								0.6168
Male	57/ 57	56 (98.2)	28/ 28	27 (96.4)	1.019 (0.941,1.103) 0.6444	2.074 (0.125,34.436) 0.6108	0.018 (-0.059,0.095) 0.6425	
Female	41/ 41	40 (97.6)	20/ 20	20 (100.0)	0.988 (0.904,1.079) 0.7860	0.659 (0.026,16.889) 0.8008	-0.012 (-0.098,0.074) 0.7862	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Eye disorders								
At least one								
Geographic Region								0.3645
North America	56/ 56	9 (16.1)	28/ 28	7 (25.0)	0.643 (0.267,1.546) 0.3236	0.574 (0.189,1.750) 0.3293	-0.089 (-0.276,0.098) 0.3494	
Europe	42/ 42	12 (28.6)	20/ 20	5 (25.0)	1.143 (0.466,2.803) 0.7705	1.200 (0.357,4.038) 0.7684	0.036 (-0.198,0.270) 0.7647	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Eye disorders								
Eye swelling								
Geographic Region								0.4033
North America	56/ 56	1 (1.8)	28/ 28	1 (3.6)	0.500 (0.032,7.701) 0.6193	0.491 (0.030,8.152) 0.6197	-0.018 (-0.095,0.059) 0.6494	
Europe	42/ 42	8 (19.0)	20/ 20	2 (10.0)	1.905 (0.445,8.162) 0.3854	2.118 (0.406,11.043) 0.3732	0.090 (-0.087,0.268) 0.3169	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
At least one								
Geographic Region								0.6705
North America	56/ 56	42 (75.0)	28/ 28	17 (60.7)	1.235 (0.884,1.725) 0.2151	1.941 (0.736,5.121) 0.1802	0.143 (-0.071,0.356) 0.1897	
Europe	42/ 42	40 (95.2)	20/ 20	14 (70.0)	1.361 (1.013,1.827) 0.0406	8.571 (1.547,47.492) 0.0139	0.252 (0.041,0.463) 0.0190	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
Abdominal pain								
Geographic Region								0.6442
North America	56/ 56	9 (16.1)	28/ 28	3 (10.7)	1.500 (0.440,5.108) 0.5166	1.596 (0.396,6.431) 0.5111	0.054 (-0.096,0.203) 0.4827	
Europe	42/ 42	14 (33.3)	20/ 20	3 (15.0)	2.222 (0.720,6.862) 0.1651	2.833 (0.709,11.318) 0.1405	0.183 (-0.028,0.395) 0.0896	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
Constipation								
Geographic Region								0.9201
North America	56/ 56	4 (7.1)	28/ 28	2 (7.1)	1.000 (0.195,5.133) 1.0000	1.000 (0.172,5.821) 1.0000	-0.000 (-0.117,0.117) 1.0000	
Europe	42/ 42	7 (16.7)	20/ 20	3 (15.0)	1.111 (0.320,3.852) 0.8681	1.133 (0.260,4.936) 0.8676	0.017 (-0.176,0.210) 0.8655	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
Diarrhoea								
Geographic Region								0.2895
North America	56/ 56	13 (23.2)	28/ 28	7 (25.0)	0.929 (0.418,2.065) 0.8558	0.907 (0.315,2.609) 0.8563	-0.018 (-0.213,0.177) 0.8574	
Europe	42/ 42	21 (50.0)	20/ 20	6 (30.0)	1.667 (0.799,3.474) 0.1729	2.333 (0.753,7.235) 0.1422	0.200 (-0.051,0.451) 0.1189	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
Teething								
Geographic Region								0.5684
North America	56/ 56	4 (7.1)	28/ 28	2 (7.1)	1.000 (0.195,5.133) 1.0000	1.000 (0.172,5.821) 1.0000	-0.000 (-0.117,0.117) 1.0000	
Europe	42/ 42	6 (14.3)	20/ 20	5 (25.0)	0.571 (0.198,1.650) 0.3011	0.500 (0.132,1.892) 0.3074	-0.107 (-0.324,0.110) 0.3338	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
Vomiting								
Geographic Region								0.6689
North America	56/ 56	28 (50.0)	28/ 28	9 (32.1)	1.556 (0.855,2.830) 0.1479	2.111 (0.816,5.461) 0.1234	0.179 (-0.038,0.396) 0.1067	
Europe	42/ 42	24 (57.1)	20/ 20	6 (30.0)	1.905 (0.928,3.909) 0.0789	3.111 (1.000,9.679) 0.0500	0.271 (0.021,0.522) 0.0337	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
General disorders and administration site conditions								
At least one								
Geographic Region								0.0063
North America	56/ 56	29 (51.8)	28/ 28	7 (25.0)	2.071 (1.039,4.128) 0.0385	3.222 (1.182,8.787) 0.0223	0.268 (0.061,0.475) 0.0112	
Europe	42/ 42	32 (76.2)	20/ 20	18 (90.0)	0.847 (0.677,1.059) 0.1440	0.356 (0.070,1.804) 0.2121	-0.138 (-0.322,0.046) 0.1414	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
General disorders and administration site conditions								
Pyrexia								
Geographic Region								0.0039
North America	56/ 56	23 (41.1)	28/ 28	4 (14.3)	2.875 (1.101,7.509) 0.0311	4.182 (1.279,13.675) 0.0179	0.268 (0.085,0.451) 0.0041	
Europe	42/ 42	27 (64.3)	20/ 20	16 (80.0)	0.804 (0.587,1.100) 0.1728	0.450 (0.127,1.594) 0.2158	-0.157 (-0.385,0.070) 0.1757	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

SPOSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Immune system disorders								
At least one								
Geographic Region								0.5114
North America	56/ 56	10 (17.9)	28/ 28	5 (17.9)	1.000 (0.378,2.646) 1.0000	1.000 (0.306,3.269) 1.0000	-0.000 (-0.174,0.174) 1.0000	
Europe	42/ 42	5 (11.9)	20/ 20	4 (20.0)	0.595 (0.179,1.980) 0.3976	0.541 (0.128,2.281) 0.4023	-0.081 (-0.282,0.120) 0.4295	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Infections and infestations								
At least one								
Geographic Region								0.4751
North America	56/ 56	43 (76.8)	28/ 28	20 (71.4)	1.075 (0.817,1.415) 0.6062	1.323 (0.473,3.699) 0.5936	0.054 (-0.147,0.254) 0.6006	
Europe	42/ 42	36 (85.7)	20/ 20	18 (90.0)	0.952 (0.787,1.153) 0.6171	0.667 (0.122,3.640) 0.6396	-0.043 (-0.212,0.126) 0.6187	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Infections and infestations								
Nasopharyngitis								
Geographic Region								0.1712
North America	56/ 56	4 (7.1)	28/ 28	0 (0.0)	4.579 (0.255,82.171) 0.3017	4.886 (0.254,94.013) 0.2931	0.062 (-0.023,0.146) 0.1525	
Europe	42/ 42	24 (57.1)	20/ 20	13 (65.0)	0.879 (0.581,1.331) 0.5426	0.718 (0.238,2.164) 0.5562	-0.079 (-0.336,0.179) 0.5492	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Infections and infestations								
Rhinitis								
Geographic Region								0.1921
North America	56/ 56	3 (5.4)	28/ 28	3 (10.7)	0.500 (0.108,2.320) 0.3760	0.472 (0.089,2.504) 0.3777	-0.054 (-0.182,0.075) 0.4151	
Europe	42/ 42	17 (40.5)	20/ 20	5 (25.0)	1.619 (0.697,3.762) 0.2626	2.040 (0.624,6.672) 0.2383	0.155 (-0.086,0.396) 0.2080	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Infections and infestations								
Upper respiratory tract infection								
Geographic Region								0.9290
North America	56/ 56	27 (48.2)	28/ 28	10 (35.7)	1.350 (0.766,2.378) 0.2989	1.676 (0.659,4.264) 0.2786	0.125 (-0.096,0.346) 0.2666	
Europe	42/ 42	8 (19.0)	20/ 20	3 (15.0)	1.270 (0.377,4.281) 0.7001	1.333 (0.313,5.679) 0.6972	0.040 (-0.156,0.237) 0.6863	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Injury, poisoning and procedural complications								
At least one								
Geographic Region								0.0083
North America	56/ 56	10 (17.9)	28/ 28	11 (39.3)	0.455 (0.220,0.940) 0.0334	0.336 (0.121,0.933) 0.0363	-0.214 (-0.421,-0.007) 0.0423	
Europe	42/ 42	17 (40.5)	20/ 20	4 (20.0)	2.024 (0.783,5.234) 0.1459	2.720 (0.774,9.561) 0.1187	0.205 (-0.025,0.434) 0.0806	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Nervous system disorders								
At least one								
Geographic Region								0.6639
North America	56/ 56	5 (8.9)	28/ 28	1 (3.6)	2.500 (0.307,20.386) 0.3921	2.647 (0.294,23.821) 0.3852	0.054 (-0.048,0.155) 0.3009	
Europe	42/ 42	10 (23.8)	20/ 20	1 (5.0)	4.762 (0.654,34.678) 0.1234	5.938 (0.704,50.092) 0.1016	0.188 (0.028,0.348) 0.0215	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
At least one								
Geographic Region								0.8830
North America	56/ 56	37 (66.1)	28/ 28	16 (57.1)	1.156 (0.797,1.677) 0.4439	1.461 (0.576,3.704) 0.4250	0.089 (-0.132,0.311) 0.4291	
Europe	42/ 42	40 (95.2)	20/ 20	17 (85.0)	1.120 (0.921,1.363) 0.2558	3.529 (0.540,23.061) 0.1879	0.102 (-0.067,0.272) 0.2357	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Cough								
Geographic Region								0.1193
North America	56/ 56	19 (33.9)	28/ 28	11 (39.3)	0.864 (0.480,1.555) 0.6250	0.794 (0.310,2.029) 0.6293	-0.054 (-0.273,0.166) 0.6321	
Europe	42/ 42	33 (78.6)	20/ 20	10 (50.0)	1.571 (0.986,2.504) 0.0572	3.667 (1.167,11.525) 0.0262	0.286 (0.034,0.538) 0.0262	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Nasal congestion								
Geographic Region								0.2940
North America	56/ 56	9 (16.1)	28/ 28	2 (7.1)	2.250 (0.521,9.722) 0.2775	2.489 (0.500,12.396) 0.2655	0.089 (-0.046,0.225) 0.1964	
Europe	42/ 42	5 (11.9)	20/ 20	3 (15.0)	0.794 (0.210,2.997) 0.7332	0.766 (0.164,3.580) 0.7345	-0.031 (-0.216,0.154) 0.7424	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Rhinorrhoea								
Geographic Region								0.9826
North America	56/ 56	22 (39.3)	28/ 28	8 (28.6)	1.375 (0.704,2.687) 0.3516	1.618 (0.607,4.309) 0.3359	0.107 (-0.103,0.318) 0.3187	
Europe	42/ 42	20 (47.6)	20/ 20	7 (35.0)	1.361 (0.692,2.676) 0.3722	1.688 (0.562,5.074) 0.3509	0.126 (-0.132,0.384) 0.3375	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Sneezing								
Geographic Region								0.1815
North America	56/ 56	10 (17.9)	28/ 28	2 (7.1)	2.500 (0.587,10.645) 0.2151	2.826 (0.575,13.893) 0.2010	0.107 (-0.031,0.246) 0.1293	
Europe	42/ 42	13 (31.0)	20/ 20	7 (35.0)	0.884 (0.418,1.870) 0.7477	0.833 (0.269,2.572) 0.7501	-0.040 (-0.292,0.211) 0.7524	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Wheezing								
Geographic Region								0.4347
North America	56/ 56	4 (7.1)	28/ 28	2 (7.1)	1.000 (0.195,5.133) 1.0000	1.000 (0.172,5.821) 1.0000	-0.000 (-0.117,0.117) 1.0000	
Europe	42/ 42	10 (23.8)	20/ 20	2 (10.0)	2.381 (0.575,9.867) 0.2317	2.812 (0.554,14.273) 0.2121	0.138 (-0.046,0.322) 0.1414	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
At least one								
Geographic Region								0.2056
North America	56/ 56	44 (78.6)	28/ 28	19 (67.9)	1.158 (0.867,1.546) 0.3206	1.737 (0.628,4.807) 0.2879	0.107 (-0.097,0.311) 0.3025	
Europe	42/ 42	35 (83.3)	20/ 20	18 (90.0)	0.926 (0.759,1.130) 0.4486	0.556 (0.104,2.955) 0.4906	-0.067 (-0.240,0.107) 0.4505	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Eczema								
Geographic Region								0.8290
North America	56/ 56	7 (12.5)	28/ 28	4 (14.3)	0.875 (0.279,2.740) 0.8187	0.857 (0.229,3.215) 0.8192	-0.018 (-0.174,0.138) 0.8224	
Europe	42/ 42	17 (40.5)	20/ 20	8 (40.0)	1.012 (0.528,1.939) 0.9715	1.020 (0.344,3.022) 0.9715	0.005 (-0.256,0.266) 0.9715	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Erythema								
Geographic Region								0.3896
North America	56/ 56	13 (23.2)	28/ 28	5 (17.9)	1.300 (0.515,3.283) 0.5788	1.391 (0.441,4.388) 0.5737	0.054 (-0.126,0.233) 0.5594	
Europe	42/ 42	21 (50.0)	20/ 20	12 (60.0)	0.833 (0.522,1.331) 0.4456	0.667 (0.226,1.963) 0.4618	-0.100 (-0.363,0.163) 0.4555	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Perioral dermatitis								
Geographic Region								0.6013
North America	56/ 56	6 (10.7)	28/ 28	2 (7.1)	1.500 (0.323,6.960) 0.6046	1.560 (0.294,8.279) 0.6015	0.036 (-0.089,0.161) 0.5759	
Europe	42/ 42	11 (26.2)	20/ 20	2 (10.0)	2.619 (0.640,10.721) 0.1806	3.194 (0.635,16.052) 0.1587	0.162 (-0.025,0.349) 0.0897	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Pruritus								
Geographic Region								0.9396
North America	56/ 56	12 (21.4)	28/ 28	7 (25.0)	0.857 (0.380,1.935) 0.7106	0.818 (0.281,2.379) 0.7125	-0.036 (-0.229,0.157) 0.7169	
Europe	42/ 42	15 (35.7)	20/ 20	8 (40.0)	0.893 (0.456,1.750) 0.7413	0.833 (0.279,2.491) 0.7441	-0.043 (-0.302,0.216) 0.7457	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Rash								
Geographic Region								0.5178
North America	56/ 56	12 (21.4)	28/ 28	7 (25.0)	0.857 (0.380,1.935) 0.7106	0.818 (0.281,2.379) 0.7125	-0.036 (-0.229,0.157) 0.7169	
Europe	42/ 42	11 (26.2)	20/ 20	4 (20.0)	1.310 (0.476,3.606) 0.6018	1.419 (0.389,5.175) 0.5957	0.062 (-0.158,0.282) 0.5813	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.4: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
c								
Geographic Region								0.0535
North America	56/ 56	29 (51.8)	28/ 28	10 (35.7)	1.450 (0.830,2.532) 0.1915	1.933 (0.760,4.920) 0.1665	0.161 (-0.060,0.381) 0.1532	
Europe	42/ 42	22 (52.4)	20/ 20	14 (70.0)	0.748 (0.498,1.124) 0.1624	0.471 (0.152,1.462) 0.1929	-0.176 (-0.427,0.075) 0.1694	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Ear and labyrinth disorders								
At least one								
Sex								0.8322
Male	57/ 57	6 (10.5)	28/ 28	4 (14.3)	0.737 (0.226,2.402) 0.6125	0.706 (0.182,2.737) 0.6144	-0.038 (-0.190,0.115) 0.6282	
Female	41/ 41	2 (4.9)	20/ 20	1 (5.0)	0.976 (0.094,10.130) 0.9835	0.974 (0.083,11.431) 0.9835	-0.001 (-0.117,0.115) 0.9836	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Eye disorders								
At least one								
Sex								0.3823
Male	57/ 57	15 (26.3)	28/ 28	7 (25.0)	1.053 (0.485,2.284) 0.8968	1.071 (0.379,3.028) 0.8964	0.013 (-0.184,0.210) 0.8958	
Female	41/ 41	6 (14.6)	20/ 20	5 (25.0)	0.585 (0.203,1.689) 0.3219	0.514 (0.136,1.949) 0.3279	-0.104 (-0.322,0.115) 0.3523	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Eye disorders								
Eye pruritus								
Sex								0.3765
Male	57/ 57	7 (12.3)	28/ 28	5 (17.9)	0.688 (0.240,1.975) 0.4866	0.644 (0.185,2.246) 0.4900	-0.056 (-0.221,0.110) 0.5090	
Female	41/ 41	2 (4.9)	20/ 20	0 (0.0)	2.500 (0.126,49.756) 0.5482	2.595 (0.119,56.624) 0.5444	0.036 (-0.061,0.133) 0.4696	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
At least one								
Sex								0.6522
Male	57/ 57	48 (84.2)	28/ 28	19 (67.9)	1.241 (0.939,1.640) 0.1288	2.526 (0.870,7.334) 0.0883	0.164 (-0.034,0.361) 0.1041	
Female	41/ 41	34 (82.9)	20/ 20	12 (60.0)	1.382 (0.942,2.029) 0.0985	3.238 (0.966,10.850) 0.0568	0.229 (-0.014,0.473) 0.0651	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
Abdominal pain								
Sex								0.7630
Male	57/ 57	10 (17.5)	28/ 28	3 (10.7)	1.637 (0.489,5.482) 0.4238	1.773 (0.447,7.037) 0.4155	0.068 (-0.083,0.220) 0.3761	
Female	41/ 41	13 (31.7)	20/ 20	3 (15.0)	2.114 (0.679,6.582) 0.1965	2.631 (0.654,10.590) 0.1733	0.167 (-0.045,0.379) 0.1217	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
Abdominal pain upper								
Sex								0.7849
Male	57/ 57	8 (14.0)	28/ 28	2 (7.1)	1.965 (0.446,8.649) 0.3717	2.122 (0.420,10.734) 0.3628	0.069 (-0.062,0.200) 0.3034	
Female	41/ 41	6 (14.6)	20/ 20	2 (10.0)	1.463 (0.324,6.614) 0.6208	1.543 (0.282,8.431) 0.6168	0.046 (-0.124,0.217) 0.5937	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
Diarrhoea								
Sex								0.8501
Male	57/ 57	20 (35.1)	28/ 28	8 (28.6)	1.228 (0.620,2.433) 0.5560	1.351 (0.505,3.615) 0.5487	0.065 (-0.143,0.273) 0.5396	
Female	41/ 41	14 (34.1)	20/ 20	5 (25.0)	1.366 (0.572,3.260) 0.4824	1.556 (0.468,5.167) 0.4707	0.091 (-0.147,0.330) 0.4531	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
Teething								
Sex								0.0238
Male	57/ 57	9 (15.8)	28/ 28	3 (10.7)	1.474 (0.433,5.021) 0.5353	1.562 (0.388,6.293) 0.5301	0.051 (-0.098,0.199) 0.5033	
Female	41/ 41	1 (2.4)	20/ 20	4 (20.0)	0.122 (0.015,1.021) 0.0523	0.100 (0.010,0.965) 0.0465	-0.176 (-0.357,0.006) 0.0580	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
Vomiting								
Sex								0.1727
Male	57/ 57	30 (52.6)	28/ 28	11 (39.3)	1.340 (0.795,2.258) 0.2723	1.717 (0.685,4.307) 0.2491	0.133 (-0.089,0.356) 0.2398	
Female	41/ 41	22 (53.7)	20/ 20	4 (20.0)	2.683 (1.068,6.743) 0.0358	4.632 (1.319,16.261) 0.0167	0.337 (0.104,0.569) 0.0045	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
General disorders and administration site conditions								
At least one								
Sex								0.4109
Male	57/ 57	35 (61.4)	28/ 28	16 (57.1)	1.075 (0.734,1.573) 0.7115	1.193 (0.476,2.991) 0.7064	0.043 (-0.180,0.265) 0.7076	
Female	41/ 41	26 (63.4)	20/ 20	9 (45.0)	1.409 (0.823,2.412) 0.2109	2.119 (0.715,6.277) 0.1756	0.184 (-0.079,0.447) 0.1703	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
General disorders and administration site conditions								
Pyrexia								
Sex								0.8235
Male	57/ 57	31 (54.4)	28/ 28	12 (42.9)	1.269 (0.778,2.070) 0.3400	1.590 (0.639,3.958) 0.3192	0.115 (-0.109,0.340) 0.3138	
Female	41/ 41	19 (46.3)	20/ 20	8 (40.0)	1.159 (0.617,2.175) 0.6470	1.295 (0.438,3.834) 0.6400	0.063 (-0.200,0.327) 0.6371	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Immune system disorders								
At least one								
Sex								0.3274
Male	57/ 57	11 (19.3)	28/ 28	5 (17.9)	1.081 (0.416,2.810) 0.8735	1.100 (0.342,3.543) 0.8731	0.014 (-0.161,0.189) 0.8718	
Female	41/ 41	4 (9.8)	20/ 20	4 (20.0)	0.488 (0.136,1.752) 0.2712	0.432 (0.096,1.947) 0.2749	-0.102 (-0.300,0.095) 0.3092	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Immune system disorders								
Anaphylactic reaction								
Sex								0.5800
Male	57/ 57	7 (12.3)	28/ 28	3 (10.7)	1.146 (0.320,4.100) 0.8338	1.167 (0.278,4.900) 0.8333	0.016 (-0.127,0.158) 0.8297	
Female	41/ 41	1 (2.4)	20/ 20	1 (5.0)	0.488 (0.032,7.403) 0.6049	0.475 (0.028,8.010) 0.6055	-0.026 (-0.132,0.081) 0.6376	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Infections and infestations								
At least one								
Sex								0.4402
Male	57/ 57	45 (78.9)	28/ 28	23 (82.1)	0.961 (0.772,1.196) 0.7221	0.815 (0.256,2.595) 0.7295	-0.032 (-0.209,0.145) 0.7234	
Female	41/ 41	34 (82.9)	20/ 20	15 (75.0)	1.106 (0.828,1.476) 0.4951	1.619 (0.442,5.932) 0.4671	0.079 (-0.143,0.301) 0.4840	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Infections and infestations								
Gastroenteritis								
Sex								0.5316
Male	57/ 57	8 (14.0)	28/ 28	4 (14.3)	0.982 (0.323,2.986) 0.9751	0.980 (0.268,3.579) 0.9751	-0.003 (-0.160,0.155) 0.9752	
Female	41/ 41	2 (4.9)	20/ 20	2 (10.0)	0.488 (0.074,3.215) 0.4556	0.462 (0.060,3.542) 0.4571	-0.051 (-0.198,0.096) 0.4949	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Infections and infestations								
Nasopharyngitis								
Sex								0.1944
Male	57/ 57	18 (31.6)	28/ 28	6 (21.4)	1.474 (0.658,3.298) 0.3455	1.692 (0.585,4.892) 0.3314	0.102 (-0.093,0.296) 0.3053	
Female	41/ 41	10 (24.4)	20/ 20	7 (35.0)	0.697 (0.312,1.558) 0.3789	0.599 (0.187,1.917) 0.3878	-0.106 (-0.353,0.141) 0.3997	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Infections and infestations								
Rhinitis								
Sex								0.2287
Male	57/ 57	12 (21.1)	28/ 28	3 (10.7)	1.965 (0.603,6.404) 0.2625	2.222 (0.572,8.626) 0.2485	0.103 (-0.053,0.259) 0.1939	
Female	41/ 41	8 (19.5)	20/ 20	5 (25.0)	0.780 (0.293,2.082) 0.6206	0.727 (0.204,2.598) 0.6240	-0.055 (-0.280,0.170) 0.6330	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Infections and infestations								
Upper respiratory tract infection								
Sex								0.2632
Male	57/ 57	24 (42.1)	28/ 28	7 (25.0)	1.684 (0.828,3.426) 0.1502	2.182 (0.799,5.955) 0.1278	0.171 (-0.034,0.376) 0.1025	
Female	41/ 41	11 (26.8)	20/ 20	6 (30.0)	0.894 (0.387,2.069) 0.7941	0.856 (0.263,2.784) 0.7955	-0.032 (-0.274,0.211) 0.7976	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Injury, poisoning and procedural complications								
At least one								
Sex								0.8125
Male	57/ 57	17 (29.8)	28/ 28	9 (32.1)	0.928 (0.475,1.812) 0.8265	0.897 (0.338,2.379) 0.8275	-0.023 (-0.233,0.187) 0.8286	
Female	41/ 41	10 (24.4)	20/ 20	6 (30.0)	0.813 (0.344,1.920) 0.6369	0.753 (0.228,2.481) 0.6406	-0.056 (-0.296,0.184) 0.6469	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
At least one								
Sex								0.0436
Male	57/ 57	48 (84.2)	28/ 28	17 (60.7)	1.387 (1.009,1.907) 0.0441	3.451 (1.220,9.766) 0.0196	0.235 (0.031,0.439) 0.0241	
Female	41/ 41	29 (70.7)	20/ 20	16 (80.0)	0.884 (0.659,1.187) 0.4127	0.604 (0.167,2.185) 0.4424	-0.093 (-0.317,0.131) 0.4172	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Asthma								
Sex								0.2633
Male	57/ 57	10 (17.5)	28/ 28	5 (17.9)	0.982 (0.371,2.601) 0.9716	0.979 (0.300,3.197) 0.9716	-0.003 (-0.176,0.170) 0.9717	
Female	41/ 41	1 (2.4)	20/ 20	2 (10.0)	0.244 (0.023,2.532) 0.2373	0.225 (0.019,2.644) 0.2354	-0.076 (-0.215,0.064) 0.2888	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Cough								
Sex								0.9033
Male	57/ 57	34 (59.6)	28/ 28	14 (50.0)	1.193 (0.778,1.829) 0.4186	1.478 (0.595,3.674) 0.4001	0.096 (-0.128,0.321) 0.4001	
Female	41/ 41	18 (43.9)	20/ 20	7 (35.0)	1.254 (0.629,2.501) 0.5199	1.453 (0.481,4.396) 0.5078	0.089 (-0.169,0.347) 0.4995	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Nasal congestion								
Sex								0.3138
Male	57/ 57	9 (15.8)	28/ 28	2 (7.1)	2.211 (0.511,9.556) 0.2882	2.437 (0.490,12.131) 0.2765	0.086 (-0.048,0.221) 0.2073	
Female	41/ 41	5 (12.2)	20/ 20	3 (15.0)	0.813 (0.215,3.067) 0.7599	0.787 (0.168,3.683) 0.7610	-0.028 (-0.214,0.158) 0.7673	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Rhinorrhoea								
Sex								0.4672
Male	57/ 57	26 (45.6)	28/ 28	8 (28.6)	1.596 (0.833,3.060) 0.1588	2.097 (0.794,5.540) 0.1353	0.170 (-0.041,0.382) 0.1142	
Female	41/ 41	16 (39.0)	20/ 20	7 (35.0)	1.115 (0.549,2.266) 0.7636	1.189 (0.391,3.616) 0.7609	0.040 (-0.217,0.297) 0.7588	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Sneezing								
Sex								0.0121
Male	57/ 57	12 (21.1)	28/ 28	1 (3.6)	5.895 (0.806,43.089) 0.0805	7.200 (0.886,58.506) 0.0648	0.175 (0.049,0.301) 0.0066	
Female	41/ 41	11 (26.8)	20/ 20	8 (40.0)	0.671 (0.321,1.402) 0.2884	0.550 (0.178,1.703) 0.2999	-0.132 (-0.386,0.122) 0.3094	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Wheezing								
Sex								0.6739
Male	57/ 57	9 (15.8)	28/ 28	3 (10.7)	1.474 (0.433,5.021) 0.5353	1.562 (0.388,6.293) 0.5301	0.051 (-0.098,0.199) 0.5033	
Female	41/ 41	5 (12.2)	20/ 20	1 (5.0)	2.439 (0.305,19.512) 0.4007	2.639 (0.287,24.244) 0.3911	0.072 (-0.066,0.210) 0.3082	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
At least one								
Sex								0.6111
Male	57/ 57	45 (78.9)	28/ 28	22 (78.6)	1.005 (0.794,1.271) 0.9683	1.023 (0.339,3.087) 0.9682	0.004 (-0.181,0.189) 0.9683	
Female	41/ 41	34 (82.9)	20/ 20	15 (75.0)	1.106 (0.828,1.476) 0.4951	1.619 (0.442,5.932) 0.4671	0.079 (-0.143,0.301) 0.4840	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Eczema								
Sex								0.1595
Male	57/ 57	17 (29.8)	28/ 28	6 (21.4)	1.392 (0.617,3.139) 0.4257	1.558 (0.537,4.526) 0.4148	0.084 (-0.109,0.277) 0.3936	
Female	41/ 41	7 (17.1)	20/ 20	6 (30.0)	0.569 (0.220,1.472) 0.2450	0.480 (0.137,1.686) 0.2524	-0.129 (-0.361,0.102) 0.2738	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Erythema								
Sex								0.8119
Male	57/ 57	21 (36.8)	28/ 28	11 (39.3)	0.938 (0.529,1.662) 0.8259	0.902 (0.356,2.285) 0.8270	-0.024 (-0.244,0.196) 0.8277	
Female	41/ 41	13 (31.7)	20/ 20	6 (30.0)	1.057 (0.472,2.367) 0.8930	1.083 (0.339,3.458) 0.8925	0.017 (-0.229,0.263) 0.8919	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Perioral dermatitis								
Sex								0.1241
Male	57/ 57	11 (19.3)	28/ 28	1 (3.6)	5.404 (0.734,39.788) 0.0977	6.457 (0.789,52.806) 0.0820	0.157 (0.034,0.281) 0.0125	
Female	41/ 41	6 (14.6)	20/ 20	3 (15.0)	0.976 (0.272,3.504) 0.9698	0.971 (0.216,4.363) 0.9698	-0.004 (-0.194,0.187) 0.9699	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Pruritus								
Sex								0.4176
Male	57/ 57	19 (33.3)	28/ 28	9 (32.1)	1.037 (0.541,1.989) 0.9129	1.056 (0.402,2.772) 0.9126	0.012 (-0.200,0.224) 0.9123	
Female	41/ 41	8 (19.5)	20/ 20	6 (30.0)	0.650 (0.261,1.622) 0.3561	0.566 (0.165,1.934) 0.3637	-0.105 (-0.340,0.130) 0.3810	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Rash								
Sex								0.3151
Male	57/ 57	12 (21.1)	28/ 28	4 (14.3)	1.474 (0.522,4.158) 0.4637	1.600 (0.465,5.503) 0.4558	0.068 (-0.100,0.235) 0.4280	
Female	41/ 41	11 (26.8)	20/ 20	7 (35.0)	0.767 (0.351,1.676) 0.5055	0.681 (0.216,2.150) 0.5124	-0.082 (-0.331,0.167) 0.5204	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.1.5: Treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Urticaria								
Sex								0.2600
Male	57/ 57	29 (50.9)	28/ 28	16 (57.1)	0.890 (0.591,1.341) 0.5786	0.777 (0.312,1.932) 0.5868	-0.063 (-0.287,0.162) 0.5845	
Female	41/ 41	22 (53.7)	20/ 20	8 (40.0)	1.341 (0.731,2.463) 0.3432	1.737 (0.587,5.140) 0.3186	0.137 (-0.127,0.400) 0.3095	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

Nicht-schwere UE nach SOC und PT

Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Eye disorders								
At least one								
Geographic Region								0.3645
North America	56/ 56	9 (16.1)	28/ 28	7 (25.0)	0.643 (0.267,1.546) 0.3236	0.574 (0.189,1.750) 0.3293	-0.089 (-0.276,0.098) 0.3494	
Europe	42/ 42	12 (28.6)	20/ 20	5 (25.0)	1.143 (0.466,2.803) 0.7705	1.200 (0.357,4.038) 0.7684	0.036 (-0.198,0.270) 0.7647	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Eye disorders								
Eye swelling								
Geographic Region								0.4033
North America	56/ 56	1 (1.8)	28/ 28	1 (3.6)	0.500 (0.032,7.701) 0.6193	0.491 (0.030,8.152) 0.6197	-0.018 (-0.095,0.059) 0.6494	
Europe	42/ 42	8 (19.0)	20/ 20	2 (10.0)	1.905 (0.445,8.162) 0.3854	2.118 (0.406,11.043) 0.3732	0.090 (-0.087,0.268) 0.3169	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

SKC: POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
At least one								
Geographic Region								0.6705
North America	56/ 56	42 (75.0)	28/ 28	17 (60.7)	1.235 (0.884,1.725) 0.2151	1.941 (0.736,5.121) 0.1802	0.143 (-0.071,0.356) 0.1897	
Europe	42/ 42	40 (95.2)	20/ 20	14 (70.0)	1.361 (1.013,1.827) 0.0406	8.571 (1.547,47.492) 0.0139	0.252 (0.041,0.463) 0.0190	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
Abdominal pain								
Geographic Region								0.6442
North America	56/ 56	9 (16.1)	28/ 28	3 (10.7)	1.500 (0.440,5.108) 0.5166	1.596 (0.396,6.431) 0.5111	0.054 (-0.096,0.203) 0.4827	
Europe	42/ 42	14 (33.3)	20/ 20	3 (15.0)	2.222 (0.720,6.862) 0.1651	2.833 (0.709,11.318) 0.1405	0.183 (-0.028,0.395) 0.0896	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
Constipation								
Geographic Region								0.9201
North America	56/ 56	4 (7.1)	28/ 28	2 (7.1)	1.000 (0.195,5.133) 1.0000	1.000 (0.172,5.821) 1.0000	-0.000 (-0.117,0.117) 1.0000	
Europe	42/ 42	7 (16.7)	20/ 20	3 (15.0)	1.111 (0.320,3.852) 0.8681	1.133 (0.260,4.936) 0.8676	0.017 (-0.176,0.210) 0.8655	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
Diarrhoea								
Geographic Region								0.2895
North America	56/ 56	13 (23.2)	28/ 28	7 (25.0)	0.929 (0.418,2.065) 0.8558	0.907 (0.315,2.609) 0.8563	-0.018 (-0.213,0.177) 0.8574	
Europe	42/ 42	21 (50.0)	20/ 20	6 (30.0)	1.667 (0.799,3.474) 0.1729	2.333 (0.753,7.235) 0.1422	0.200 (-0.051,0.451) 0.1189	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
Teething								
Geographic Region								0.5684
North America	56/ 56	4 (7.1)	28/ 28	2 (7.1)	1.000 (0.195,5.133) 1.0000	1.000 (0.172,5.821) 1.0000	-0.000 (-0.117,0.117) 1.0000	
Europe	42/ 42	6 (14.3)	20/ 20	5 (25.0)	0.571 (0.198,1.650) 0.3011	0.500 (0.132,1.892) 0.3074	-0.107 (-0.324,0.110) 0.3338	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
Vomiting								
Geographic Region								0.6689
North America	56/ 56	28 (50.0)	28/ 28	9 (32.1)	1.556 (0.855,2.830) 0.1479	2.111 (0.816,5.461) 0.1234	0.179 (-0.038,0.396) 0.1067	
Europe	42/ 42	24 (57.1)	20/ 20	6 (30.0)	1.905 (0.928,3.909) 0.0789	3.111 (1.000,9.679) 0.0500	0.271 (0.021,0.522) 0.0337	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
General disorders and administration site conditions								
At least one								
Geographic Region								0.0063
North America	56/ 56	29 (51.8)	28/ 28	7 (25.0)	2.071 (1.039,4.128) 0.0385	3.222 (1.182,8.787) 0.0223	0.268 (0.061,0.475) 0.0112	
Europe	42/ 42	32 (76.2)	20/ 20	18 (90.0)	0.847 (0.677,1.059) 0.1440	0.356 (0.070,1.804) 0.2121	-0.138 (-0.322,0.046) 0.1414	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
General disorders and administration site conditions								
Pyrexia								
Geographic Region								0.0039
North America	56/ 56	23 (41.1)	28/ 28	4 (14.3)	2.875 (1.101,7.509) 0.0311	4.182 (1.279,13.675) 0.0179	0.268 (0.085,0.451) 0.0041	
Europe	42/ 42	27 (64.3)	20/ 20	16 (80.0)	0.804 (0.587,1.100) 0.1728	0.450 (0.127,1.594) 0.2158	-0.157 (-0.385,0.070) 0.1757	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Immune system disorders								
At least one								
Geographic Region								0.5114
North America	56/ 56	10 (17.9)	28/ 28	5 (17.9)	1.000 (0.378,2.646) 1.0000	1.000 (0.306,3.269) 1.0000	-0.000 (-0.174,0.174) 1.0000	
Europe	42/ 42	5 (11.9)	20/ 20	4 (20.0)	0.595 (0.179,1.980) 0.3976	0.541 (0.128,2.281) 0.4023	-0.081 (-0.282,0.120) 0.4295	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Infections and infestations								
At least one								
Geographic Region								0.4751
North America	56/ 56	43 (76.8)	28/ 28	20 (71.4)	1.075 (0.817,1.415) 0.6062	1.323 (0.473,3.699) 0.5936	0.054 (-0.147,0.254) 0.6006	
Europe	42/ 42	36 (85.7)	20/ 20	18 (90.0)	0.952 (0.787,1.153) 0.6171	0.667 (0.122,3.640) 0.6396	-0.043 (-0.212,0.126) 0.6187	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Infections and infestations								
Nasopharyngitis								
Geographic Region								0.1712
North America	56/ 56	4 (7.1)	28/ 28	0 (0.0)	4.579 (0.255,82.171) 0.3017	4.886 (0.254,94.013) 0.2931	0.062 (-0.023,0.146) 0.1525	
Europe	42/ 42	24 (57.1)	20/ 20	13 (65.0)	0.879 (0.581,1.331) 0.5426	0.718 (0.238,2.164) 0.5562	-0.079 (-0.336,0.179) 0.5492	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Infections and infestations								
Rhinitis								
Geographic Region								0.1921
North America	56/ 56	3 (5.4)	28/ 28	3 (10.7)	0.500 (0.108,2.320) 0.3760	0.472 (0.089,2.504) 0.3777	-0.054 (-0.182,0.075) 0.4151	
Europe	42/ 42	17 (40.5)	20/ 20	5 (25.0)	1.619 (0.697,3.762) 0.2626	2.040 (0.624,6.672) 0.2383	0.155 (-0.086,0.396) 0.2080	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Infections and infestations								
Upper respiratory tract infection								
Geographic Region								0.9290
North America	56/ 56	27 (48.2)	28/ 28	10 (35.7)	1.350 (0.766,2.378) 0.2989	1.676 (0.659,4.264) 0.2786	0.125 (-0.096,0.346) 0.2666	
Europe	42/ 42	8 (19.0)	20/ 20	3 (15.0)	1.270 (0.377,4.281) 0.7001	1.333 (0.313,5.679) 0.6972	0.040 (-0.156,0.237) 0.6863	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Injury, poisoning and procedural complications								
At least one								
Geographic Region								0.0157
North America	56/ 56	10 (17.9)	28/ 28	10 (35.7)	0.500 (0.236,1.058) 0.0701	0.391 (0.139,1.098) 0.0748	-0.179 (-0.382,0.025) 0.0860	
Europe	42/ 42	17 (40.5)	20/ 20	4 (20.0)	2.024 (0.783,5.234) 0.1459	2.720 (0.774,9.561) 0.1187	0.205 (-0.025,0.434) 0.0806	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Nervous system disorders								
At least one								
Geographic Region								0.6639
North America	56/ 56	5 (8.9)	28/ 28	1 (3.6)	2.500 (0.307,20.386) 0.3921	2.647 (0.294,23.821) 0.3852	0.054 (-0.048,0.155) 0.3009	
Europe	42/ 42	10 (23.8)	20/ 20	1 (5.0)	4.762 (0.654,34.678) 0.1234	5.938 (0.704,50.092) 0.1016	0.188 (0.028,0.348) 0.0215	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
At least one								
Geographic Region								0.8830
North America	56/ 56	37 (66.1)	28/ 28	16 (57.1)	1.156 (0.797,1.677) 0.4439	1.461 (0.576,3.704) 0.4250	0.089 (-0.132,0.311) 0.4291	
Europe	42/ 42	40 (95.2)	20/ 20	17 (85.0)	1.120 (0.921,1.363) 0.2558	3.529 (0.540,23.061) 0.1879	0.102 (-0.067,0.272) 0.2357	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Cough								
Geographic Region								0.1193
North America	56/ 56	19 (33.9)	28/ 28	11 (39.3)	0.864 (0.480,1.555) 0.6250	0.794 (0.310,2.029) 0.6293	-0.054 (-0.273,0.166) 0.6321	
Europe	42/ 42	33 (78.6)	20/ 20	10 (50.0)	1.571 (0.986,2.504) 0.0572	3.667 (1.167,11.525) 0.0262	0.286 (0.034,0.538) 0.0262	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Nasal congestion								
Geographic Region								0.2940
North America	56/ 56	9 (16.1)	28/ 28	2 (7.1)	2.250 (0.521,9.722) 0.2775	2.489 (0.500,12.396) 0.2655	0.089 (-0.046,0.225) 0.1964	
Europe	42/ 42	5 (11.9)	20/ 20	3 (15.0)	0.794 (0.210,2.997) 0.7332	0.766 (0.164,3.580) 0.7345	-0.031 (-0.216,0.154) 0.7424	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Rhinorrhoea								
Geographic Region								0.9826
North America	56/ 56	22 (39.3)	28/ 28	8 (28.6)	1.375 (0.704,2.687) 0.3516	1.618 (0.607,4.309) 0.3359	0.107 (-0.103,0.318) 0.3187	
Europe	42/ 42	20 (47.6)	20/ 20	7 (35.0)	1.361 (0.692,2.676) 0.3722	1.688 (0.562,5.074) 0.3509	0.126 (-0.132,0.384) 0.3375	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Sneezing								
Geographic Region								0.1815
North America	56/ 56	10 (17.9)	28/ 28	2 (7.1)	2.500 (0.587,10.645) 0.2151	2.826 (0.575,13.893) 0.2010	0.107 (-0.031,0.246) 0.1293	
Europe	42/ 42	13 (31.0)	20/ 20	7 (35.0)	0.884 (0.418,1.870) 0.7477	0.833 (0.269,2.572) 0.7501	-0.040 (-0.292,0.211) 0.7524	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Wheezing								
Geographic Region								0.4347
North America	56/ 56	4 (7.1)	28/ 28	2 (7.1)	1.000 (0.195,5.133) 1.0000	1.000 (0.172,5.821) 1.0000	-0.000 (-0.117,0.117) 1.0000	
Europe	42/ 42	10 (23.8)	20/ 20	2 (10.0)	2.381 (0.575,9.867) 0.2317	2.812 (0.554,14.273) 0.2121	0.138 (-0.046,0.322) 0.1414	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
At least one								
Geographic Region								0.2056
North America	56/ 56	44 (78.6)	28/ 28	19 (67.9)	1.158 (0.867,1.546) 0.3206	1.737 (0.628,4.807) 0.2879	0.107 (-0.097,0.311) 0.3025	
Europe	42/ 42	35 (83.3)	20/ 20	18 (90.0)	0.926 (0.759,1.130) 0.4486	0.556 (0.104,2.955) 0.4906	-0.067 (-0.240,0.107) 0.4505	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Eczema								
Geographic Region								0.8290
North America	56/ 56	7 (12.5)	28/ 28	4 (14.3)	0.875 (0.279,2.740) 0.8187	0.857 (0.229,3.215) 0.8192	-0.018 (-0.174,0.138) 0.8224	
Europe	42/ 42	17 (40.5)	20/ 20	8 (40.0)	1.012 (0.528,1.939) 0.9715	1.020 (0.344,3.022) 0.9715	0.005 (-0.256,0.266) 0.9715	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Erythema								
Geographic Region								0.3896
North America	56/ 56	13 (23.2)	28/ 28	5 (17.9)	1.300 (0.515,3.283) 0.5788	1.391 (0.441,4.388) 0.5737	0.054 (-0.126,0.233) 0.5594	
Europe	42/ 42	21 (50.0)	20/ 20	12 (60.0)	0.833 (0.522,1.331) 0.4456	0.667 (0.226,1.963) 0.4618	-0.100 (-0.363,0.163) 0.4555	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Perioral dermatitis								
Geographic Region								0.6013
North America	56/ 56	6 (10.7)	28/ 28	2 (7.1)	1.500 (0.323,6.960) 0.6046	1.560 (0.294,8.279) 0.6015	0.036 (-0.089,0.161) 0.5759	
Europe	42/ 42	11 (26.2)	20/ 20	2 (10.0)	2.619 (0.640,10.721) 0.1806	3.194 (0.635,16.052) 0.1587	0.162 (-0.025,0.349) 0.0897	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Pruritus								
Geographic Region								0.9396
North America	56/ 56	12 (21.4)	28/ 28	7 (25.0)	0.857 (0.380,1.935) 0.7106	0.818 (0.281,2.379) 0.7125	-0.036 (-0.229,0.157) 0.7169	
Europe	42/ 42	15 (35.7)	20/ 20	8 (40.0)	0.893 (0.456,1.750) 0.7413	0.833 (0.279,2.491) 0.7441	-0.043 (-0.302,0.216) 0.7457	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Rash								
Geographic Region								0.5178
North America	56/ 56	12 (21.4)	28/ 28	7 (25.0)	0.857 (0.380,1.935) 0.7106	0.818 (0.281,2.379) 0.7125	-0.036 (-0.229,0.157) 0.7169	
Europe	42/ 42	11 (26.2)	20/ 20	4 (20.0)	1.310 (0.476,3.606) 0.6018	1.419 (0.389,5.175) 0.5957	0.062 (-0.158,0.282) 0.5813	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.4: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Urticaria								
Geographic Region								0.0535
North America	56/ 56	29 (51.8)	28/ 28	10 (35.7)	1.450 (0.830,2.532) 0.1915	1.933 (0.760,4.920) 0.1665	0.161 (-0.060,0.381) 0.1532	
Europe	42/ 42	22 (52.4)	20/ 20	14 (70.0)	0.748 (0.498,1.124) 0.1624	0.471 (0.152,1.462) 0.1929	-0.176 (-0.427,0.075) 0.1694	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Ear and labyrinth disorders								
At least one								
Sex								0.8322
Male	57/ 57	6 (10.5)	28/ 28	4 (14.3)	0.737 (0.226,2.402) 0.6125	0.706 (0.182,2.737) 0.6144	-0.038 (-0.190,0.115) 0.6282	
Female	41/ 41	2 (4.9)	20/ 20	1 (5.0)	0.976 (0.094,10.130) 0.9835	0.974 (0.083,11.431) 0.9835	-0.001 (-0.117,0.115) 0.9836	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Eye disorders								
At least one								
Sex								0.3823
Male	57/ 57	15 (26.3)	28/ 28	7 (25.0)	1.053 (0.485,2.284) 0.8968	1.071 (0.379,3.028) 0.8964	0.013 (-0.184,0.210) 0.8958	
Female	41/ 41	6 (14.6)	20/ 20	5 (25.0)	0.585 (0.203,1.689) 0.3219	0.514 (0.136,1.949) 0.3279	-0.104 (-0.322,0.115) 0.3523	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Eye disorders								
Eye pruritus								
Sex								0.3765
Male	57/ 57	7 (12.3)	28/ 28	5 (17.9)	0.688 (0.240,1.975) 0.4866	0.644 (0.185,2.246) 0.4900	-0.056 (-0.221,0.110) 0.5090	
Female	41/ 41	2 (4.9)	20/ 20	0 (0.0)	2.500 (0.126,49.756) 0.5482	2.595 (0.119,56.624) 0.5444	0.036 (-0.061,0.133) 0.4696	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
At least one								
Sex								0.6522
Male	57/ 57	48 (84.2)	28/ 28	19 (67.9)	1.241 (0.939,1.640) 0.1288	2.526 (0.870,7.334) 0.0883	0.164 (-0.034,0.361) 0.1041	
Female	41/ 41	34 (82.9)	20/ 20	12 (60.0)	1.382 (0.942,2.029) 0.0985	3.238 (0.966,10.850) 0.0568	0.229 (-0.014,0.473) 0.0651	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
Abdominal pain								
Sex								0.7630
Male	57/ 57	10 (17.5)	28/ 28	3 (10.7)	1.637 (0.489,5.482) 0.4238	1.773 (0.447,7.037) 0.4155	0.068 (-0.083,0.220) 0.3761	
Female	41/ 41	13 (31.7)	20/ 20	3 (15.0)	2.114 (0.679,6.582) 0.1965	2.631 (0.654,10.590) 0.1733	0.167 (-0.045,0.379) 0.1217	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
Abdominal pain upper								
Sex								0.7849
Male	57/ 57	8 (14.0)	28/ 28	2 (7.1)	1.965 (0.446,8.649) 0.3717	2.122 (0.420,10.734) 0.3628	0.069 (-0.062,0.200) 0.3034	
Female	41/ 41	6 (14.6)	20/ 20	2 (10.0)	1.463 (0.324,6.614) 0.6208	1.543 (0.282,8.431) 0.6168	0.046 (-0.124,0.217) 0.5937	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
Diarrhoea								
Sex								0.8501
Male	57/ 57	20 (35.1)	28/ 28	8 (28.6)	1.228 (0.620,2.433) 0.5560	1.351 (0.505,3.615) 0.5487	0.065 (-0.143,0.273) 0.5396	
Female	41/ 41	14 (34.1)	20/ 20	5 (25.0)	1.366 (0.572,3.260) 0.4824	1.556 (0.468,5.167) 0.4707	0.091 (-0.147,0.330) 0.4531	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
Teething								
Sex								0.0238
Male	57/ 57	9 (15.8)	28/ 28	3 (10.7)	1.474 (0.433,5.021) 0.5353	1.562 (0.388,6.293) 0.5301	0.051 (-0.098,0.199) 0.5033	
Female	41/ 41	1 (2.4)	20/ 20	4 (20.0)	0.122 (0.015,1.021) 0.0523	0.100 (0.010,0.965) 0.0465	-0.176 (-0.357,0.006) 0.0580	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
Vomiting								
Sex								0.1727
Male	57/ 57	30 (52.6)	28/ 28	11 (39.3)	1.340 (0.795,2.258) 0.2723	1.717 (0.685,4.307) 0.2491	0.133 (-0.089,0.356) 0.2398	
Female	41/ 41	22 (53.7)	20/ 20	4 (20.0)	2.683 (1.068,6.743) 0.0358	4.632 (1.319,16.261) 0.0167	0.337 (0.104,0.569) 0.0045	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
General disorders and administration site conditions								
At least one								
Sex								0.4109
Male	57/ 57	35 (61.4)	28/ 28	16 (57.1)	1.075 (0.734,1.573) 0.7115	1.193 (0.476,2.991) 0.7064	0.043 (-0.180,0.265) 0.7076	
Female	41/ 41	26 (63.4)	20/ 20	9 (45.0)	1.409 (0.823,2.412) 0.2109	2.119 (0.715,6.277) 0.1756	0.184 (-0.079,0.447) 0.1703	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
General disorders and administration site conditions								
Pyrexia								
Sex								0.8235
Male	57/ 57	31 (54.4)	28/ 28	12 (42.9)	1.269 (0.778,2.070) 0.3400	1.590 (0.639,3.958) 0.3192	0.115 (-0.109,0.340) 0.3138	
Female	41/ 41	19 (46.3)	20/ 20	8 (40.0)	1.159 (0.617,2.175) 0.6470	1.295 (0.438,3.834) 0.6400	0.063 (-0.200,0.327) 0.6371	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Immune system disorders								
At least one								
Sex								0.3274
Male	57/ 57	11 (19.3)	28/ 28	5 (17.9)	1.081 (0.416,2.810) 0.8735	1.100 (0.342,3.543) 0.8731	0.014 (-0.161,0.189) 0.8718	
Female	41/ 41	4 (9.8)	20/ 20	4 (20.0)	0.488 (0.136,1.752) 0.2712	0.432 (0.096,1.947) 0.2749	-0.102 (-0.300,0.095) 0.3092	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Immune system disorders								
Anaphylactic reaction								
Sex								0.5800
Male	57/ 57	7 (12.3)	28/ 28	3 (10.7)	1.146 (0.320,4.100) 0.8338	1.167 (0.278,4.900) 0.8333	0.016 (-0.127,0.158) 0.8297	
Female	41/ 41	1 (2.4)	20/ 20	1 (5.0)	0.488 (0.032,7.403) 0.6049	0.475 (0.028,8.010) 0.6055	-0.026 (-0.132,0.081) 0.6376	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Infections and infestations								
At least one								
Sex								0.4402
Male	57/ 57	45 (78.9)	28/ 28	23 (82.1)	0.961 (0.772,1.196) 0.7221	0.815 (0.256,2.595) 0.7295	-0.032 (-0.209,0.145) 0.7234	
Female	41/ 41	34 (82.9)	20/ 20	15 (75.0)	1.106 (0.828,1.476) 0.4951	1.619 (0.442,5.932) 0.4671	0.079 (-0.143,0.301) 0.4840	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Infections and infestations								
Gastroenteritis								
Sex								0.5316
Male	57/ 57	8 (14.0)	28/ 28	4 (14.3)	0.982 (0.323,2.986) 0.9751	0.980 (0.268,3.579) 0.9751	-0.003 (-0.160,0.155) 0.9752	
Female	41/ 41	2 (4.9)	20/ 20	2 (10.0)	0.488 (0.074,3.215) 0.4556	0.462 (0.060,3.542) 0.4571	-0.051 (-0.198,0.096) 0.4949	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Infections and infestations								
Nasopharyngitis								
Sex								0.1944
Male	57/ 57	18 (31.6)	28/ 28	6 (21.4)	1.474 (0.658,3.298) 0.3455	1.692 (0.585,4.892) 0.3314	0.102 (-0.093,0.296) 0.3053	
Female	41/ 41	10 (24.4)	20/ 20	7 (35.0)	0.697 (0.312,1.558) 0.3789	0.599 (0.187,1.917) 0.3878	-0.106 (-0.353,0.141) 0.3997	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Infections and infestations								
Rhinitis								
Sex								0.2287
Male	57/ 57	12 (21.1)	28/ 28	3 (10.7)	1.965 (0.603,6.404) 0.2625	2.222 (0.572,8.626) 0.2485	0.103 (-0.053,0.259) 0.1939	
Female	41/ 41	8 (19.5)	20/ 20	5 (25.0)	0.780 (0.293,2.082) 0.6206	0.727 (0.204,2.598) 0.6240	-0.055 (-0.280,0.170) 0.6330	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Infections and infestations								
Upper respiratory tract infection								
Sex								0.2632
Male	57/ 57	24 (42.1)	28/ 28	7 (25.0)	1.684 (0.828,3.426) 0.1502	2.182 (0.799,5.955) 0.1278	0.171 (-0.034,0.376) 0.1025	
Female	41/ 41	11 (26.8)	20/ 20	6 (30.0)	0.894 (0.387,2.069) 0.7941	0.856 (0.263,2.784) 0.7955	-0.032 (-0.274,0.211) 0.7976	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Injury, poisoning and procedural complications								
At least one								
Sex								0.6610
Male	57/ 57	17 (29.8)	28/ 28	8 (28.6)	1.044 (0.514,2.119) 0.9054	1.063 (0.392,2.880) 0.9051	0.013 (-0.193,0.218) 0.9047	
Female	41/ 41	10 (24.4)	20/ 20	6 (30.0)	0.813 (0.344,1.920) 0.6369	0.753 (0.228,2.481) 0.6406	-0.056 (-0.296,0.184) 0.6469	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
At least one								
Sex								0.0436
Male	57/ 57	48 (84.2)	28/ 28	17 (60.7)	1.387 (1.009,1.907) 0.0441	3.451 (1.220,9.766) 0.0196	0.235 (0.031,0.439) 0.0241	
Female	41/ 41	29 (70.7)	20/ 20	16 (80.0)	0.884 (0.659,1.187) 0.4127	0.604 (0.167,2.185) 0.4424	-0.093 (-0.317,0.131) 0.4172	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Asthma								
Sex								0.1123
Male	57/ 57	9 (15.8)	28/ 28	5 (17.9)	0.884 (0.327,2.392) 0.8085	0.862 (0.260,2.866) 0.8092	-0.021 (-0.191,0.150) 0.8122	
Female	41/ 41	0 (0.0)	20/ 20	2 (10.0)	0.100 (0.005,1.990) 0.1313	0.089 (0.004,1.950) 0.1246	-0.107 (-0.249,0.035) 0.1401	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Cough								
Sex								0.9033
Male	57/ 57	34 (59.6)	28/ 28	14 (50.0)	1.193 (0.778,1.829) 0.4186	1.478 (0.595,3.674) 0.4001	0.096 (-0.128,0.321) 0.4001	
Female	41/ 41	18 (43.9)	20/ 20	7 (35.0)	1.254 (0.629,2.501) 0.5199	1.453 (0.481,4.396) 0.5078	0.089 (-0.169,0.347) 0.4995	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Nasal congestion								
Sex								0.3138
Male	57/ 57	9 (15.8)	28/ 28	2 (7.1)	2.211 (0.511,9.556) 0.2882	2.437 (0.490,12.131) 0.2765	0.086 (-0.048,0.221) 0.2073	
Female	41/ 41	5 (12.2)	20/ 20	3 (15.0)	0.813 (0.215,3.067) 0.7599	0.787 (0.168,3.683) 0.7610	-0.028 (-0.214,0.158) 0.7673	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Rhinorrhoea								
Sex								0.4672
Male	57/ 57	26 (45.6)	28/ 28	8 (28.6)	1.596 (0.833,3.060) 0.1588	2.097 (0.794,5.540) 0.1353	0.170 (-0.041,0.382) 0.1142	
Female	41/ 41	16 (39.0)	20/ 20	7 (35.0)	1.115 (0.549,2.266) 0.7636	1.189 (0.391,3.616) 0.7609	0.040 (-0.217,0.297) 0.7588	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Sneezing								
Sex								0.0121
Male	57/ 57	12 (21.1)	28/ 28	1 (3.6)	5.895 (0.806,43.089) 0.0805	7.200 (0.886,58.506) 0.0648	0.175 (0.049,0.301) 0.0066	
Female	41/ 41	11 (26.8)	20/ 20	8 (40.0)	0.671 (0.321,1.402) 0.2884	0.550 (0.178,1.703) 0.2999	-0.132 (-0.386,0.122) 0.3094	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Wheezing								
Sex								0.6739
Male	57/ 57	9 (15.8)	28/ 28	3 (10.7)	1.474 (0.433,5.021) 0.5353	1.562 (0.388,6.293) 0.5301	0.051 (-0.098,0.199) 0.5033	
Female	41/ 41	5 (12.2)	20/ 20	1 (5.0)	2.439 (0.305,19.512) 0.4007	2.639 (0.287,24.244) 0.3911	0.072 (-0.066,0.210) 0.3082	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
At least one								
Sex								0.6111
Male	57/ 57	45 (78.9)	28/ 28	22 (78.6)	1.005 (0.794,1.271) 0.9683	1.023 (0.339,3.087) 0.9682	0.004 (-0.181,0.189) 0.9683	
Female	41/ 41	34 (82.9)	20/ 20	15 (75.0)	1.106 (0.828,1.476) 0.4951	1.619 (0.442,5.932) 0.4671	0.079 (-0.143,0.301) 0.4840	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Eczema								
Sex								0.1595
Male	57/ 57	17 (29.8)	28/ 28	6 (21.4)	1.392 (0.617,3.139) 0.4257	1.558 (0.537,4.526) 0.4148	0.084 (-0.109,0.277) 0.3936	
Female	41/ 41	7 (17.1)	20/ 20	6 (30.0)	0.569 (0.220,1.472) 0.2450	0.480 (0.137,1.686) 0.2524	-0.129 (-0.361,0.102) 0.2738	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Erythema								
Sex								0.8119
Male	57/ 57	21 (36.8)	28/ 28	11 (39.3)	0.938 (0.529,1.662) 0.8259	0.902 (0.356,2.285) 0.8270	-0.024 (-0.244,0.196) 0.8277	
Female	41/ 41	13 (31.7)	20/ 20	6 (30.0)	1.057 (0.472,2.367) 0.8930	1.083 (0.339,3.458) 0.8925	0.017 (-0.229,0.263) 0.8919	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Perioral dermatitis								
Sex								0.1241
Male	57/ 57	11 (19.3)	28/ 28	1 (3.6)	5.404 (0.734,39.788) 0.0977	6.457 (0.789,52.806) 0.0820	0.157 (0.034,0.281) 0.0125	
Female	41/ 41	6 (14.6)	20/ 20	3 (15.0)	0.976 (0.272,3.504) 0.9698	0.971 (0.216,4.363) 0.9698	-0.004 (-0.194,0.187) 0.9699	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Pruritus								
Sex								0.4176
Male	57/ 57	19 (33.3)	28/ 28	9 (32.1)	1.037 (0.541,1.989) 0.9129	1.056 (0.402,2.772) 0.9126	0.012 (-0.200,0.224) 0.9123	
Female	41/ 41	8 (19.5)	20/ 20	6 (30.0)	0.650 (0.261,1.622) 0.3561	0.566 (0.165,1.934) 0.3637	-0.105 (-0.340,0.130) 0.3810	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Rash								
Sex								0.3151
Male	57/ 57	12 (21.1)	28/ 28	4 (14.3)	1.474 (0.522,4.158) 0.4637	1.600 (0.465,5.503) 0.4558	0.068 (-0.100,0.235) 0.4280	
Female	41/ 41	11 (26.8)	20/ 20	7 (35.0)	0.767 (0.351,1.676) 0.5055	0.681 (0.216,2.150) 0.5124	-0.082 (-0.331,0.167) 0.5204	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval. DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio. SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

POSEIDON ARC005
Table 3.1.4.5: Non-severe treatment emergent adverse events (overall study period) by SOC/PT
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Urticaria								
Sex								0.2600
Male	57/ 57	29 (50.9)	28/ 28	16 (57.1)	0.890 (0.591,1.341) 0.5786	0.777 (0.312,1.932) 0.5868	-0.063 (-0.287,0.162) 0.5845	
Female	41/ 41	22 (53.7)	20/ 20	8 (40.0)	1.341 (0.731,2.463) 0.3432	1.737 (0.587,5.140) 0.3186	0.137 (-0.127,0.400) 0.3095	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; PT: Preferred term. RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
SOC: System organ class.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:27

UE von besonderem Interesse (AESI)

POSEIDON ARC005
Table 3.2.1.1: Treatment emergent adverse events of special interest (overall study period)
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

Adverse Event of Special Interest Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Accidental and non-accidental food allergen exposure								
Geographic Region								0.1409
North America	56/ 56	24 (42.9)	28/ 28	10 (35.7)	1.200 (0.671,2.147) 0.5390	1.350 (0.529,3.445) 0.5301	0.071 (-0.148,0.291) 0.5241	
Europe	42/ 42	17 (40.5)	20/ 20	12 (60.0)	0.675 (0.404,1.126) 0.1322	0.453 (0.153,1.343) 0.1534	-0.195 (-0.456,0.066) 0.1427	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAESIBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:18

POSEIDON ARC005
Table 3.2.1.1: Treatment emergent adverse events of special interest (overall study period)
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

Adverse Event of Special Interest Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
Geographic Region								0.6705
North America	56/ 56	42 (75.0)	28/ 28	17 (60.7)	1.235 (0.884,1.725) 0.2151	1.941 (0.736,5.121) 0.1802	0.143 (-0.071,0.356) 0.1897	
Europe	42/ 42	40 (95.2)	20/ 20	14 (70.0)	1.361 (1.013,1.827) 0.0406	8.571 (1.547,47.492) 0.0139	0.252 (0.041,0.463) 0.0190	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAESIBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:18

POSEIDON ARC005
Table 3.2.1.1: Treatment emergent adverse events of special interest (overall study period)
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

Adverse Event of Special Interest Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Hypersensitivity								
Geographic Region								0.4111
North America	56/ 56	42 (75.0)	28/ 28	18 (64.3)	1.167 (0.852,1.598) 0.3371	1.667 (0.625,4.448) 0.3077	0.107 (-0.103,0.318) 0.3187	
Europe	42/ 42	38 (90.5)	20/ 20	18 (90.0)	1.005 (0.843,1.199) 0.9531	1.056 (0.177,6.307) 0.9527	0.005 (-0.154,0.163) 0.9531	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAESIBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:18

POSEIDON ARC005
Table 3.2.1.1: Treatment emergent adverse events of special interest (overall study period)
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

Adverse Event of Special Interest Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Use of epinephrine as a rescue medication								
Geographic Region								0.0398
North America	56/ 56	11 (19.6)	28/ 28	1 (3.6)	5.500 (0.747,40.486) 0.0942	6.600 (0.807,54.004) 0.0785	0.161 (0.036,0.285) 0.0115	
Europe	42/ 42	0 (0.0)	20/ 20	1 (5.0)	0.163 (0.007,3.829) 0.2599	0.153 (0.006,3.925) 0.2568	-0.060 (-0.175,0.055) 0.3069	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAESIBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:18

POSEIDON ARC005
Table 3.2.1.2: Treatment emergent adverse events of special interest (overall study period)
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

Adverse Event of Special Interest Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Accidental and non-accidental food allergen exposure								
Sex								0.4474
Male	57/ 57	23 (40.4)	28/ 28	14 (50.0)	0.807 (0.496,1.313) 0.3878	0.676 (0.272,1.681) 0.4001	-0.096 (-0.321,0.128) 0.4001	
Female	41/ 41	18 (43.9)	20/ 20	8 (40.0)	1.098 (0.580,2.079) 0.7751	1.174 (0.396,3.480) 0.7724	0.039 (-0.224,0.302) 0.7712	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAESIBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:18

POSEIDON ARC005
Table 3.2.1.2: Treatment emergent adverse events of special interest (overall study period)
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

Adverse Event of Special Interest Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Anaphylactic reactions								
Sex								0.5800
Male	57/ 57	7 (12.3)	28/ 28	3 (10.7)	1.146 (0.320,4.100) 0.8338	1.167 (0.278,4.900) 0.8333	0.016 (-0.127,0.158) 0.8297	
Female	41/ 41	1 (2.4)	20/ 20	1 (5.0)	0.488 (0.032,7.403) 0.6049	0.475 (0.028,8.010) 0.6055	-0.026 (-0.132,0.081) 0.6376	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAESIBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:18

POSEIDON ARC005
Table 3.2.1.2: Treatment emergent adverse events of special interest (overall study period)
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

Adverse Event of Special Interest Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
Sex								0.6522
Male	57/ 57	48 (84.2)	28/ 28	19 (67.9)	1.241 (0.939,1.640) 0.1288	2.526 (0.870,7.334) 0.0883	0.164 (-0.034,0.361) 0.1041	
Female	41/ 41	34 (82.9)	20/ 20	12 (60.0)	1.382 (0.942,2.029) 0.0985	3.238 (0.966,10.850) 0.0568	0.229 (-0.014,0.473) 0.0651	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAESIBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:18

POSEIDON ARC005
Table 3.2.1.2: Treatment emergent adverse events of special interest (overall study period)
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

Adverse Event of Special Interest Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Hypersensitivity								
Sex								0.7016
Male	57/ 57	48 (84.2)	28/ 28	21 (75.0)	1.123 (0.882,1.430) 0.3474	1.778 (0.584,5.410) 0.3109	0.092 (-0.094,0.278) 0.3324	
Female	41/ 41	32 (78.0)	20/ 20	15 (75.0)	1.041 (0.770,1.406) 0.7950	1.185 (0.338,4.151) 0.7905	0.030 (-0.198,0.259) 0.7934	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAESIBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:18

POSEIDON ARC005
Table 3.2.4.1: Non-severe treatment emergent adverse events of special interest (overall study period)
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

Adverse Event of Special Interest Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Accidental and non-accidental food allergen exposure								
Geographic Region								0.1409
North America	56/ 56	24 (42.9)	28/ 28	10 (35.7)	1.200 (0.671,2.147) 0.5390	1.350 (0.529,3.445) 0.5301	0.071 (-0.148,0.291) 0.5241	
Europe	42/ 42	17 (40.5)	20/ 20	12 (60.0)	0.675 (0.404,1.126) 0.1322	0.453 (0.153,1.343) 0.1534	-0.195 (-0.456,0.066) 0.1427	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAESIBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:18

POSEIDON ARC005
Table 3.2.4.1: Non-severe treatment emergent adverse events of special interest (overall study period)
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

Adverse Event of Special Interest Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
Geographic Region								0.6705
North America	56/ 56	42 (75.0)	28/ 28	17 (60.7)	1.235 (0.884,1.725) 0.2151	1.941 (0.736,5.121) 0.1802	0.143 (-0.071,0.356) 0.1897	
Europe	42/ 42	40 (95.2)	20/ 20	14 (70.0)	1.361 (1.013,1.827) 0.0406	8.571 (1.547,47.492) 0.0139	0.252 (0.041,0.463) 0.0190	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAESIBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:18

POSEIDON ARC005
Table 3.2.4.1: Non-severe treatment emergent adverse events of special interest (overall study period)
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

Adverse Event of Special Interest Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Hypersensitivity								
Geographic Region								0.4111
North America	56/ 56	42 (75.0)	28/ 28	18 (64.3)	1.167 (0.852,1.598) 0.3371	1.667 (0.625,4.448) 0.3077	0.107 (-0.103,0.318) 0.3187	
Europe	42/ 42	38 (90.5)	20/ 20	18 (90.0)	1.005 (0.843,1.199) 0.9531	1.056 (0.177,6.307) 0.9527	0.005 (-0.154,0.163) 0.9531	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAESIBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:18

POSEIDON ARC005
Table 3.2.4.1: Non-severe treatment emergent adverse events of special interest (overall study period)
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

Adverse Event of Special Interest Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	n (%)	Placebo (N=48) N/N'	n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Use of epinephrine as a rescue medication								
Geographic Region								0.0457
North America	56/ 56	10 (17.9)	28/ 28	1 (3.6)	5.000 (0.673,37.128) 0.1156	5.870 (0.712,48.405) 0.1002	0.143 (0.021,0.264) 0.0213	
Europe	42/ 42	0 (0.0)	20/ 20	1 (5.0)	0.163 (0.007,3.829) 0.2599	0.153 (0.006,3.925) 0.2568	-0.060 (-0.175,0.055) 0.3069	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAESIBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:18

POSEIDON ARC005
Table 3.2.4.2: Non-severe treatment emergent adverse events of special interest (overall study period)
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

Adverse Event of Special Interest Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Accidental and non-accidental food allergen exposure								
Sex								0.4474
Male	57/ 57	23 (40.4)	28/ 28	14 (50.0)	0.807 (0.496,1.313) 0.3878	0.676 (0.272,1.681) 0.4001	-0.096 (-0.321,0.128) 0.4001	
Female	41/ 41	18 (43.9)	20/ 20	8 (40.0)	1.098 (0.580,2.079) 0.7751	1.174 (0.396,3.480) 0.7724	0.039 (-0.224,0.302) 0.7712	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAESIBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:18

POSEIDON ARC005
Table 3.2.4.2: Non-severe treatment emergent adverse events of special interest (overall study period)
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

Adverse Event of Special Interest Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Anaphylactic reactions								
Sex								0.5800
Male	57/ 57	7 (12.3)	28/ 28	3 (10.7)	1.146 (0.320,4.100) 0.8338	1.167 (0.278,4.900) 0.8333	0.016 (-0.127,0.158) 0.8297	
Female	41/ 41	1 (2.4)	20/ 20	1 (5.0)	0.488 (0.032,7.403) 0.6049	0.475 (0.028,8.010) 0.6055	-0.026 (-0.132,0.081) 0.6376	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAESIBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:18

POSEIDON ARC005
Table 3.2.4.2: Non-severe treatment emergent adverse events of special interest (overall study period)
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

Adverse Event of Special Interest Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Gastrointestinal disorders								
Sex								0.6522
Male	57/ 57	48 (84.2)	28/ 28	19 (67.9)	1.241 (0.939,1.640) 0.1288	2.526 (0.870,7.334) 0.0883	0.164 (-0.034,0.361) 0.1041	
Female	41/ 41	34 (82.9)	20/ 20	12 (60.0)	1.382 (0.942,2.029) 0.0985	3.238 (0.966,10.850) 0.0568	0.229 (-0.014,0.473) 0.0651	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAESIBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:18

POSEIDON ARC005
Table 3.2.4.2: Non-severe treatment emergent adverse events of special interest (overall study period)
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

Adverse Event of Special Interest Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	AR101 (N=98) n (%)	Placebo (N=48) N/N'	Placebo (N=48) n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Hypersensitivity								
Sex								0.7016
Male	57/ 57	48 (84.2)	28/ 28	21 (75.0)	1.123 (0.882,1.430) 0.3474	1.778 (0.584,5.410) 0.3109	0.092 (-0.094,0.278) 0.3324	
Female	41/ 41	32 (78.0)	20/ 20	15 (75.0)	1.041 (0.770,1.406) 0.7950	1.185 (0.338,4.151) 0.7905	0.030 (-0.198,0.259) 0.7934	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAESIBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:18

Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE ohne allergische Reaktion

POSEIDON ARC005
Table 3.3.1.1: Treatment emergent adverse events excluding "disease-related" adverse events (overall study period)
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

Adverse event level Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Any Event								
Geographic Region								0.8570
North America	56/ 56	54 (96.4)	28/ 28	27 (96.4)	1.000 (0.916,1.091) 1.0000	1.000 (0.087,11.525) 1.0000	-0.000 (-0.084,0.084) 1.0000	
Europe	42/ 42	41 (97.6)	20/ 20	20 (100.0)	0.989 (0.906,1.079) 0.7987	0.675 (0.026,17.300) 0.8122	-0.011 (-0.096,0.074) 0.7989	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEEXBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:29

POSEIDON ARC005
Table 3.3.1.2: Treatment emergent adverse events excluding "disease-related" adverse events (overall study period)
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

Adverse event level Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Any Event								
Sex								0.8387
Male	57/ 57	55 (96.5)	28/ 28	27 (96.4)	1.001 (0.917,1.091) 0.9883	1.019 (0.088,11.735) 0.9883	0.001 (-0.083,0.084) 0.9883	
Female	41/ 41	40 (97.6)	20/ 20	20 (100.0)	0.988 (0.904,1.079) 0.7860	0.659 (0.026,16.889) 0.8008	-0.012 (-0.098,0.074) 0.7862	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEEXBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:29

POSEIDON ARC005
Table 3.3.4.1: Non-severe treatment emergent adverse events excluding "disease-related" adverse events (overall study period)
Subgroup: Geographic Region (Safety analysis set)

Adverse event level Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Any Event								
Geographic Region								0.8570
North America	56/ 56	54 (96.4)	28/ 28	27 (96.4)	1.000 (0.916,1.091) 1.0000	1.000 (0.087,11.525) 1.0000	-0.000 (-0.084,0.084) 1.0000	
Europe	42/ 42	41 (97.6)	20/ 20	20 (100.0)	0.989 (0.906,1.079) 0.7987	0.675 (0.026,17.300) 0.8122	-0.011 (-0.096,0.074) 0.7989	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEEXBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:29

POSEIDON ARC005
Table 3.3.4.2: Non-severe treatment emergent adverse events excluding "disease-related" adverse events (overall study period)
Subgroup: Sex (Safety analysis set)

Adverse event level Subgroup Level	AR101 (N=98) N/N'	 n (%)	Placebo (N=48) N/N'	 n (%)	RR [1] (95% CI) p-value	OR [2] (95% CI) p-value	RD [3] (95% CI) p-value	Int. [4] p-value
Any Event								
Sex								0.8387
Male	57/ 57	55 (96.5)	28/ 28	27 (96.4)	1.001 (0.917,1.091) 0.9883	1.019 (0.088,11.735) 0.9883	0.001 (-0.083,0.084) 0.9883	
Female	41/ 41	40 (97.6)	20/ 20	20 (100.0)	0.988 (0.904,1.079) 0.7860	0.659 (0.026,16.889) 0.8008	-0.012 (-0.098,0.074) 0.7862	

N: Number of subjects in analysis set. N': Number of subjects analysed. n: Number of subjects with event. CI: Confidence interval.
DBPCFC: Double-blind, placebo-controlled food challenge. OR: Odds ratio; RD: Risk difference. RR: Risk ratio.
The reference group for the OR, RR, and RD is Placebo.
[1] Log-binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[2] Logistic regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[3] Binomial regression with terms treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction.
[4] Interaction p-value from log-binomial regression model.

SOURCE: X:\Numerus\Studies\SKC\SKC104\Prod\Progs\PRINTAEEXBIN.SAS
Date/time of run: 27MAR2024 21:29