



IQWiG-Berichte – Nr. 1316

**AR101**

**(Erdnussallergie) –**

**Addendum zum Auftrag A21-135**

**Addendum**

Auftrag: A22-29

Version: 1.0

Stand: 11.03.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

AR101 (Erdnussallergie) – Addendum zum Auftrag A21-135

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

22.02.2022

## **Interne Auftragsnummer**

A22-29

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Sascha Abbas
- Petra Kohlepp
- Daniela Preukschat
- Christoph Schürmann

**Schlagwörter**

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

**Keywords**

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Endpunkte, die im Rahmen der Exit-DBPCFC erhoben wurden .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation im gesamten Verlauf der Studie ohne DBPCFC .....</b>	<b>4</b>
<b>2.3 Zusammenfassung.....</b>	<b>5</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>7</b>
<b>Anhang A Ergebnisse .....</b>	<b>8</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: AR101 – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	6
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo .....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DBPCFC	Double-blind Placebo-controlled Food Challenge
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PRACTALL	Practical Allergy
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 22.02.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-135 (AR101 – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von AR101 in der Indikation Erdnussallergie wurden die Studien ARC003 und ARC010 herangezogen [1]. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens [2] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) zusätzlich zum Dossier [3] weitere Ausführungen und Auswertungen vorgelegt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung folgender im Dossier vorgelegter Endpunkte, ggf. unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Stellungnahmeverfahren, beauftragt:

- Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-Double-blind Placebo-controlled Food Challenge (Exit-DBPCFC)
- maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC
- Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC
- Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation im gesamten Verlauf der Studie

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2 Bewertung**

### **2.1 Endpunkte, die im Rahmen der Exit-DBPCFC erhoben wurden**

#### **Grundsätzliche Anmerkungen zu den Endpunkten und Auswertungen**

In der Dossierbewertung A21-135 wurde beschrieben, dass die DBPCFC nicht per se als valides Surrogat für das Auftreten von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Erdnussexposition anzusehen ist [1]. In den Studien ARC003 und ARC010 wurden zudem allergische Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnüssen als direkt patientenrelevanter Endpunkt erhoben. Die Ergebnisse des Endpunkts „Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (in der DBPCFC)“ wurden daher in der Dossierbewertung nur ergänzend dargestellt [1]. Die in der Dossierbewertung beschriebene Kritik gilt entsprechend auch für die in diesem Addendum ergänzend dargestellten Endpunkte, welche ebenfalls im Rahmen der Exit-DBPCFC erhoben wurden. Es liegen derzeit keine Daten vor, welche zeigen, dass die DBPCFC hinreichend sichere Vorhersagen bezüglich des zukünftigen Risikos oder der Häufigkeit allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition sowie der Schwere zukünftiger allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition erlaubt [4-6]. Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten werden deshalb nicht für die Nutzenbewertung herangezogen und sind in Anhang A dargestellt.

Bei der Ergebnisinterpretation ist zudem zu berücksichtigen, dass bei 76 (20,4 %) vs. 8 (6,5 %) Patientinnen und Patienten in der Studie ARC003 und 26 (19,7 %) vs. 3 (7,0 %) Patientinnen und Patienten der Studie ARC010 (Interventions- vs. Vergleichsarm) fehlende Messergebnisse in der Exit-DBPCFC vorlagen. Dies ist vorwiegend auf die Patientinnen und Patienten zurückzuführen, die die Behandlung vorzeitig abbrachen und die bis auf wenige Ausnahmefälle auch nicht mehr an der Exit-DBPCFC teilnahmen. Bei fehlenden Messergebnissen in der Exit-DBPCFC wurden ersatzweise die Werte der betreffenden Patientinnen und Patienten aus der Screening-DBPCFC eingesetzt. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch war in den Interventionsarmen deutlich höher als in den Kontrollarmen. Der hohe und zwischen den Behandlungsgruppen bedeutsam verschiedene Anteil fehlender bzw. ersetzter Werte kann eine relevante Verzerrung der Effektschätzung zur Folge haben, deren Richtung und Ausmaß je nach Endpunkt getrennt zu bewerten ist. Insbesondere ist aber für einige Situationen denkbar, dass mit den vorliegenden Effektschätzungen die tatsächlichen Behandlungsunterschiede betragsmäßig überschätzt werden. Gemäß Analysen der FDA ist davon auszugehen, dass besonders die bezüglich allergischer Reaktionen sensitiveren Patientinnen und Patienten (d. h. diejenigen, die eine niedrigere Erdnusstoleranz aufwiesen) die Behandlung mit AR101 vorher abgebrochen haben [7]. Somit ist besonders bei Effekten zugunsten der Intervention die mögliche Verzerrung in Richtung eines Vorteils für die Intervention zu beachten.

#### **Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC**

In den Studienunterlagen (Protokoll, Studienbericht) und in Modul 4 A des Dossiers wird der Endpunkt als Tolerieren von 1000 mg (kumulativ 2043 mg) Erdnussprotein mit keinen oder milden Symptomen bei der Exit-DBPCFC bezeichnet. Aus dem Studienprotokoll geht jedoch

hervor, dass der Endpunkt Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC als das Auftreten von maximal moderaten Symptomen in Verbindung mit prädefinierten Toleranzkriterien operationalisiert wurde, jeweils basierend auf der Einschätzung der Prüferin/ des Prüfers. Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den Practical-Allergy(PRACTALL)-Leitlinien [8]. Eine Dosis wurde bei milden Symptomen als toleriert bewertet, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: nur ein einzelnes Organsystem betroffen, Auflösen ohne medikamentöse Behandlung, maximal eine orale Verabreichung eines H1-Antihistaminikums, keine Verabreichung von Adrenalin, keine zeitliche Verschlimmerung bezüglich Intensität oder Verteilung der Symptome, Auflösen oder Auftreten eindeutiger Anzeichen einer Auflösung der Symptome in weniger als 1 Stunde und keine objektiven Atemwegsbeschwerden. Eine Dosis wurde bei moderaten Symptomen als toleriert bewertet, wenn sie nur vorübergehend oder selbstlimitierend waren, nur ein Organsystem betrafen oder subjektiv waren. Beispiele für subjektive Symptome sind Dyspnoe (ohne objektive Anzeichen), Übelkeit, Bauchschmerzen oder Unwohlsein. Gemäß Studienprotokoll wurde eine Dosis, die mit schweren Symptomen einherging, in fast allen Fällen als nicht toleriert bewertet.

### **Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC**

Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den PRACTALL-Leitlinien [8] durch die Prüferin / den Prüfer.

### **Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC (Screening und Exit)**

Die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Exit-DBPCFC sowie der Vergleich mit der Adrenalin-Verwendung bei Screening-DBPCFC waren prädefinierte Endpunkte in beiden Studien. Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers jeweils Auswertungen zur Verwendung von Adrenalin in der Screening- und in der Exit-DBPCFC vor. Darüber hinaus legt er 2 Analysen zum Vergleich der Verwendung von Adrenalin in der Screening- und Exit-DBPCFC vor, die jedoch jeweils nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten einbezieht, die Adrenalin in der Screening-DBPCFC (Erdnussprovokation) erhalten bzw. nicht erhalten haben.

In Anhang A werden die Ergebnisse für den Endpunkt Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Exit-DBPCFC in der Erdnussprovokation, die alle Patientinnen und Patienten der ITT-Population berücksichtigen, dargestellt.

## **2.2 Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation im gesamten Verlauf der Studie ohne DBPCFC**

### **Grundsätzliche Anmerkungen zur Operationalisierung des Endpunktes und zu den vorliegenden Auswertungen**

Die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Behandlungsphasen (initiale Dosisescalation, Dosissteigerung und Erhaltungsphase; ohne Ereignisse während der DBPCFC) ist einer der prädefinierten Endpunkte in beiden Studien. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie ihre jeweiligen Familienmitglieder wurden zu Studienbeginn darin geschult, wann und wie Adrenalin (mittels eines Autoinjektors) eingesetzt werden sollte. Adrenalin sollte ausschließlich zur Behandlung einer allergischen Reaktion eingesetzt werden, und es wurde darüber hinaus ausgewertet, ob die Behandlung mit Adrenalin im Zusammenhang mit einer versehentlichen Exposition mit Erdnüssen oder anderen Nahrungsmittelallergenen stand. Die Auswertung im Studienbericht erfolgte als Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Adrenalin-Episode, wobei 1 Episode als 1 oder mehrere Adrenalin-Dosen innerhalb eines 2-Stunden-Fensters definiert wurde.

Der Endpunkt wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, weil die in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte bereits umfassend die im Studienverlauf auftretenden allergischen Reaktionen direkt abbilden. So erfasst beispielsweise der Endpunkt systemische allergische Reaktionen unmittelbar für die Patientin/den Patienten spürbare Ereignisse.

### **Trennung von Morbidität und Nebenwirkungen im Anwendungsgebiet sowie Zuordnung des Endpunktes Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation**

Im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht ein enger Zusammenhang zwischen Morbiditäts- und Nebenwirkungsendpunkten, da AR101 ein Erdnusspulver ist und damit selbst das Allergen darstellt, durch dessen Gabe eine Desensibilisierung angestrebt wird. Somit können im vorliegenden Anwendungsgebiet allergische Reaktionen sogar in erster Linie durch die Therapie mit AR101 hervorgerufen werden. Eine genaue Trennung bzw. Unterscheidung, ob es sich bei den auftretenden Ereignissen um allergische Reaktionen, die Ausdruck der Grunderkrankung und damit der Morbidität zuzuordnen sind, oder UEs handelt, ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht für jedes Ereignis hinreichend sicher möglich. Für die Nutzenbewertung wird es dennoch als sinnvoll erachtet, den Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen als Morbiditätsendpunkt (zusätzlich) separat zu betrachten (siehe Dossierbewertung A21-135 [1]).

Für die Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird davon ausgegangen, dass diese grundsätzlich auch die krankheitsbezogene Morbidität abbilden. Für die im Dossier vom pU vorgelegten Auswertungen zu Nebenwirkungen war zum Zeitpunkt der Dossierbewertung unklar, ob in diese Auswertungen auch allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen eingehen. Der pU klärte in der Stellungnahme [2] auf, dass die Auswertungen zu Nebenwirkungen alle Ereignisse, somit auch diejenigen infolge

versehentlicher Exposition mit Erdnüssen, umfassen. Gleichmaßen umfassen die in diesem Addendum dargestellten Auswertungen zu Adrenalin als Notfallmedikation sowohl den Einsatz von Adrenalin nach versehentlicher Exposition mit Erdnüssen oder anderen Nahrungsmittelallergenen als auch den Einsatz von Adrenalin nach allergischen Reaktionen im Allgemeinen (unabhängig von der Ursache).

In den vorgelegten Auswertungen zur Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation stellen Ereignisse, welche die Verwendung von Adrenalin für allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen (oder anderen Nahrungsmittelallergenen) betreffen, und damit Ereignisse, welche die Grunderkrankung / krankheitsbezogene Morbidität abbilden, im Vergleichsarm fast alle der aufgetretenen Ereignisse dar (7 von 8 [ARC003] bzw. 1 von 1 [ARC010] Ereignissen im Vergleichsarm). Dagegen wurde im Interventionsarm Adrenalin überwiegend für allergische Reaktionen eingesetzt, die nicht auf eine versehentliche Exposition mit Erdnüssen (oder anderen Nahrungsmittelallergenen) zurückgeführt wurden. Der Endpunkt wird daher als Mischung aus Symptomatik (Morbidität) sowie Nebenwirkung interpretiert.

In Anhang A werden die Ergebnisse für den Endpunkt Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation dargestellt.

### **2.3 Zusammenfassung**

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von AR101 aus der Dossierbewertung A21-135 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von AR101 unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-135 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: AR101 – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. AR101 (Erdnussallergie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 25.01.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-135\\_ar101\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-135_ar101_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
2. Aimmune Therapeutics Germany. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1272: AR101 (Erdnussallergie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. 2021: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/748/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Aimmune Therapeutics Germany. AR101, entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) (*Palforzia*); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 21.01.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/748/#dossier>.
4. Sim K, Mijakoski D, Stoleski S et al. Outcomes for clinical trials of food allergy treatments. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 125(5): 535-542. <https://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2020.06.023>.
5. Rodriguez Del Rio P, Escudero C, Sanchez-Garcia S et al. Evaluating primary end points in peanut immunotherapy clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(2): 494-506. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.035>.
6. Chu DK, Wood RA, French S et al. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Lancet* 2019; 393(10187): 2222-2232. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30420-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30420-9).
7. Food and Drug Administration. Peanut (*Arachis hypogaea*) Allergen Powder; BLA Clinical Review Memorandum [online]. 2020 [Zugriff: 09.03.2022]. URL: <https://www.fda.gov/media/135488/download>.
8. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(6): 1260-1274. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.017>.

**Anhang A Ergebnisse**

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidity, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	AR101		Placebo		AR101 vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Morbidity</b>					
Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC <sup>b</sup>					
ARC003	372	187 (50,3)	124	3 (2,4)	20,78 [6,76; 63,83]; < 0,001
ARC010	132	77 (58,3)	43	1 (2,3)	25,08 [3,60; 174,97]; < 0,001
Gesamt <sup>c</sup>					21,86 [8,27; 57,77]; < 0,001
Maximale Symptomschwere in allen Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC					
ARC003					
mild	372	119 (32,0)	124	35 (28,2)	–
moderat	372	94 (25,3)	124	73 (58,9)	–
schwer	372	19 (5,1)	124	13 (10,5)	0,49 [0,25; 0,96]; 0,045
ARC010					
mild	132	55 (41,7)	43	16 (37,2)	–
moderat	132	24 (18,2)	43	20 (46,5)	–
schwer	132	6 (4,6)	43	7 (16,3)	0,28 [0,10; 0,79]; 0,018
Gesamt <sup>c</sup>					0,41 [0,24; 0,73]; 0,002
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der Exit-DBPCFC in der Erdnuss-Provokation					
ARC003	372	28 (7,5)	124	62 (50)	0,15 [0,10; 0,22]; < 0,001
ARC010	132	3 (2,3)	43	7 (16,3)	0,14 [0,04; 0,52]; 0,002
Gesamt <sup>c</sup>					0,15 [0,10; 0,22]; < 0,001
<b>Nebenwirkungen/Morbidity</b>					
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation <sup>d</sup>					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase <sup>e</sup>	372	52 (14,0)	124	8 (6,5)	2,17 <sup>f</sup> [1,06; 4,43]; 0,030 <sup>g</sup>
Erhaltungsphase	310 <sup>h</sup>	24 (7,7)	118 <sup>h</sup>	4 (3,4)	–
ARC010					
gesamte Behandlungsphase <sup>e</sup>	132	9 (6,8)	43	1 (2,3)	2,93 <sup>f</sup> [0,38; 22,48]; 0,324 <sup>g</sup>
Erhaltungsphase	108 <sup>h</sup>	4 (3,7)	41 <sup>h</sup>	0 (0)	–
Gesamt <sup>c</sup>					2,25 [1,15; 4,43]; 0,019

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	AR101		Placebo		AR101 vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
a. Chi-Quadrat-Test b. definiert als das Auftreten von maximal moderaten Symptomen in Verbindung mit prädefinierten Toleranzkriterien (siehe Abschnitt 2.1) c. eigene Berechnung, Modell mit festem Effekt (Verfahren nach Mantel und Haenszel) d. 1 oder mehrere Adrenalin-Dosen innerhalb eines 2-Stunden-Fensters. Es wird davon ausgegangen, dass der Endpunkt grundsätzlich sowohl Nebenwirkungen als auch die Grunderkrankung/krankheitsbezogene Morbidität abbildet, da auch Ereignisse eingehen, die die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation für allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen (oder anderen Nahrungsmittelallergenen) betreffen (siehe Abschnitt 2.2). e. ohne in der Exit-DBPCFC aufgetretene Ereignisse f. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch) g. eigene Berechnung, CSZ-Test h. Anzahl Patientinnen und Patienten, die die Erhaltungsphase erreicht haben DBPCFC: Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					