



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 DECEMBRE 2021

poudre de graines d'*arachis hypogaea*
PALFORZIA 0,5 mg, 1 mg, 10 mg, 20 mg, 100 mg, gélules et 300 mg, sachets

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'allergie à l'arachide confirmée chez les patients âgés de 4 à 17 ans. Le traitement par PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) peut être poursuivi chez les patients âgés de 18 ans et plus. PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) doit être utilisé en association avec un régime d'éviction de l'arachide.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Il est recommandé de mettre en place, chaque fois que cela est possible, une éviction allergénique ciblée pour un patient donné, et particulièrement chez l'enfant (accord professionnel). Pour le traitement symptomatique des réactions allergiques sévères lors d'expositions accidentelles à l'allergène, l'adrénaline doit être administrée en situation d'urgence.

Aucune immunothérapie ne peut être démarrée en l'absence de diagnostic précis de sensibilisation allergénique et de poids de cette sensibilisation dans les symptômes du patient (accord professionnel).

En cas de réactions allergiques sévères ou choc anaphylactique, l'utilisation d'adrénaline est requise.

Place de PALFORZIA dans la stratégie thérapeutique :

PALFORZIA est une option thérapeutique dans le traitement de l'allergie à l'arachide chez les patients âgés de 4 à 17 ans en association à un régime d'éviction à l'arachide.

La Commission souligne que l'intérêt de ce traitement doit être pesé au regard :

- de la survenue plus importante et attendue de réactions anaphylactiques sous traitement par PALFORZIA que dans le groupe d'éviction alimentaire bien conduite,
- d'une efficacité démontrée à court terme au prix d'une observance quotidienne et d'une information des patients optimisée par les conditions de l'étude,
- d'une incertitude concernant le maintien de l'efficacité en cas d'arrêt du traitement.

PALFORZIA (poudre de graine d'*arachis hypogaea*) doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des allergies. Le prescripteur doit informer le patient de l'importance de l'observance et doit mettre en place un suivi rapproché afin de garantir une participation motivée du patient.

Le traitement de la phase initiale à doses croissantes et la première dose de chaque nouveau palier d'augmentation de dose doivent être administrés dans un établissement de santé disposant des équipements nécessaires pour prendre en charge d'éventuelles réactions allergiques sévères. Le patient doit avoir en permanence à disposition de l'adrénaline (épinéphrine) auto-injectable.

► Recommandations particulières

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude ARC008, étude de suivi en ouvert évaluant la tolérance à long terme de PALFORZIA dont les résultats préliminaires sont attendus en 2024.

La Commission insiste sur la nécessité d'assurer la disponibilité en continu de ce traitement au regard des incertitudes sur l'arrêt de celui-ci, impliquant pour cela une gestion appropriée des stocks permettant d'éviter toute rupture.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	PALFORZIA est indiqué en traitement de l'allergie à l'arachide confirmée chez les patients âgés de 4 à 17 ans. Le traitement par PALFORZIA peut être poursuivi chez les patients âgés de 18 ans et plus. PALFORZIA doit être utilisé en association avec un régime d'éviction de l'arachide.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la qualité de la démonstration (deux études comparatives versus placebo, randomisées, en double aveugle) de la supériorité de PALFORZIA par rapport au placebo, sur le pourcentage de patients âgés de 4 à 17 ans qui tolèrent une dose unique maximale d'au moins 1 000 mg (2 043 mg cumulée incluant la période de titration) de protéines d'arachide avec seulement des symptômes allergiques légers au plus lors du test DBPCFC de sortie d'étude (critère de jugement principal) ; - la quantité d'effet observée en faveur de PALFORZIA versus placebo sur le critère de jugement principal (50,3% versus 2,4% dans une étude, et 58,3% versus 2,3% dans une autre étude) ; - du profil de tolérance de PALFORZIA, notamment évalué dans une étude contrôlée versus placebo, qui se caractérise principalement par des réactions locales de type allergique, légères à modérées et transitoires, bien que marqué par des réactions anaphylactiques plus fréquentes et attendues puisque liées au principe d'action de ce médicament, <p>mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du risque de réaction anaphylactique sévère qui conduit à l'administration de PALFORZIA : <ul style="list-style-type: none"> o sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des allergies, o pour chaque nouveau palier d'augmentation de dose dans un établissement de santé disposant des équipements nécessaires pour prendre en charge d'éventuelles réactions allergiques sévères ; - de l'absence de données robustes de qualité de vie dans une affection qui a un fort impact sur celle-ci ; - de l'absence de données d'efficacité robustes au-delà de 12 mois ; - de l'absence de données robustes sur le recours au traitement fond d'urgence; <p>la Commission considère que PALFORZIA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'allergie à l'arachide confirmée chez les patients âgés de 4 à 17 ans.</p>
ISP	PALFORZIA (poudre de graines d'<i>arachis hypogaea</i>) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Il est recommandé de mettre en place, chaque fois que cela est possible, une éviction allergénique ciblée pour un patient donné, et particulièrement chez l'enfant (accord professionnel).</p> <p>Pour le traitement symptomatique des réactions allergiques sévères lors d'expositions accidentelles à l'allergène, l'adrénaline doit être administrée en situation d'urgence.</p> <p>Aucune immunothérapie ne peut être démarrée en l'absence de diagnostic précis de sensibilisation allergénique et de poids de cette sensibilisation dans les symptômes du patient (accord professionnel).</p> <p>En cas de réactions allergiques sévères ou choc anaphylactique, l'utilisation d'adrénaline est requise.</p> <p><u>Place de PALFORZIA dans la stratégie thérapeutique :</u> PALFORZIA est une option thérapeutique dans le traitement de l'allergie à l'arachide chez les patients âgés de 4 à 17 ans en association à un régime d'éviction à l'arachide.</p>

La Commission souligne que l'intérêt de ce traitement doit être pesé au regard :

- de la survenue plus fréquente, mais attendue, de réactions anaphylactiques sous traitement par PALFORZIA que dans le groupe d'éviction alimentaire bien conduite,
- d'une efficacité démontrée à court terme au prix d'une observance quotidienne et d'une information des patients optimisée par les conditions de l'étude,
- d'une incertitude sur le maintien de l'efficacité en cas d'arrêt de ce traitement.

PALFORZIA (poudre de graine d'*arachis hypogaea*) doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des allergies. Le prescripteur doit informer le patient de l'importance de l'observance et doit mettre en place un suivi rapproché afin de garantir une participation motivée du patient.

Le traitement de la phase initiale à doses croissantes et la première dose de chaque nouveau palier d'augmentation de dose doivent être administrés dans un établissement de santé disposant des équipements nécessaires pour prendre en charge d'éventuelles réactions allergiques sévères.

Le patient doit avoir en permanence à disposition de l'adrénaline (épinéphrine) auto-injectable.

Population cible

La population cible de PALFORZIA est estimée à environ 59 900 patients.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du « traitement de l'allergie à l'arachide confirmée chez les patients âgés de 4 à 17 ans. Le traitement par PALFORZIA peut être poursuivi chez les patients âgés de 18 ans et plus. PALFORZIA doit être utilisé en association avec un régime d'éviction de l'arachide. »

PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) a obtenu une AMM le 17/12/2020.

02 INDICATION

PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) est indiqué en traitement de l'allergie à l'arachide confirmée chez les patients âgés de 4 à 17 ans.

Le traitement par PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) peut être poursuivi chez les patients âgés de 18 ans et plus.

PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) doit être utilisé en association avec un régime d'éviction de l'arachide.

03 POSOLOGIE

« Ce médicament doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des allergies.

Le traitement de la phase initiale à doses croissantes et la première dose de chaque nouveau palier d'augmentation de dose doivent être administrés dans un établissement de santé disposant des équipements nécessaires pour prendre en charge d'éventuelles réactions allergiques sévères.

Le patient doit avoir en permanence à disposition de l'adrénaline (épinéphrine) auto-injectable.
[...]

Phase initiale à doses croissantes

Le traitement de la phase initiale à doses croissantes est administré sur une seule journée sous la surveillance d'un professionnel de santé dans un établissement de santé disposant des équipements nécessaires pour prendre en charge des réactions allergiques potentiellement sévères, y compris une anaphylaxie.

Le traitement est initié de façon séquentielle par l'administration de doses croissantes sur une seule journée en débutant par la dose de 0,5 mg augmentée progressivement jusqu'à 6 mg (voir tableau 1 ci-dessous).

Tableau 1 : Schéma d'administration du traitement pendant la phase initiale à doses croissantes

Dose	Gélule(s) à utiliser
0,5 mg	1 gélule de 0,5 mg
1 mg	1 gélule de 1 mg
1,5 mg	1 gélule de 0,5 mg + 1 gélule de 1 mg
3 mg	3 gélules de 1 mg
6 mg	6 gélules de 1 mg

L'administration de chaque dose doit être séparée d'une période d'observation de 20 à 30 minutes.

Aucun palier de dose ne doit être omis.

Après l'administration de la dernière dose, les patients doivent rester sous surveillance pendant au moins 60 minutes jusqu'à ce que leur état permette leur sortie.

En cas de survenue de symptômes nécessitant une intervention médicale (par exemple l'administration d'adrénaline) pendant la phase initiale à doses croissantes, le traitement sera arrêté.

Les patients qui tolèrent l'administration de la dose d'au moins 3 mg de PALFORZIA au cours de la phase initiale à doses croissantes doivent revenir chez leur médecin pour débiter la phase d'augmentation de la dose.

Si possible, la phase d'augmentation de la dose doit débiter le lendemain du traitement initial d'ascension de doses.

Si la phase d'augmentation de la dose ne peut être débiter dans les 4 jours suivant la phase initiale à doses croissantes, celle-ci devra être renouvelée dans un établissement de santé.

Phase d'augmentation de la dose

La phase initiale à doses croissantes doit être terminée avant de débiter la phase d'augmentation de la dose.

La phase d'augmentation de la dose comporte 11 paliers dont le premier débute à la dose de 3 mg (voir tableau 2 ci-dessous).

La première dose de chaque nouveau palier d'augmentation de la dose est administrée sous la surveillance d'un professionnel de santé dans un établissement de santé disposant des équipements nécessaires pour prendre en charge des réactions allergiques potentiellement sévères, y compris une anaphylaxie. Les patients doivent être surveillés pendant au moins 60 minutes après l'administration de la première dose d'un nouveau palier jusqu'à ce que leur état permette leur sortie.

Si la première administration de la dose du palier supérieur est bien tolérée, le patient peut continuer à prendre cette dose à domicile.

Si elles sont bien tolérées, les doses seront progressivement augmentées par intervalle de 2 semaines selon le schéma indiqué dans le tableau 2 ci-dessous. Aucun palier de dose ne doit être omis. L'augmentation de la dose ne doit pas être effectuée plus rapidement qu'aux intervalles présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Schéma d'administration de la dose quotidienne lors de la phase d'augmentation de la dose

Numéro de palier de dose	Dose quotidienne totale	Gélule(s) à utiliser (couleur de la gélule)	Durée d'administration (semaines)
1	3 mg	3 gélules de 1 mg (rouge)	2
2	6 mg	6 gélules de 1 mg (rouge)	2
3	12 mg	2 gélules de 1 mg (rouge) 1 gélule de 10 mg (bleue)	2
4	20 mg	1 gélule de 20 mg (blanche)	2
5	40 mg	2 gélules de 20 mg (blanche)	2
6	80 mg	4 gélules de 20 mg (blanche)	2
7	120 mg	1 gélule de 20 mg (blanche) 1 gélule de 100 mg (rouge)	2
8	160 mg	3 gélules de 20 mg (blanche) 1 gélule de 100 mg (rouge)	2
9	200 mg	2 gélules de 100 mg (rouge)	2
10	240 mg	2 gélules de 20 mg (blanche) 2 gélules de 100 mg (rouge)	2
11	300 mg	1 sachet de 300 mg	2

Une seule dose doit être prise par jour. Le patient doit être averti qu'il ne doit pas prendre une dose à domicile le jour où une dose a été prise chez le médecin.

Il convient de veiller à ce que les patients n'aient toujours à leur disposition que de la dose correspondant à chaque palier en cours.

Une modification (diminution) de la dose ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés chez les patients qui ne tolèrent pas les augmentations de dose indiquées dans le tableau 2 [...].

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (de toute intensité) les plus fréquents sont : douleurs abdominales (49,4 %), irritation de la gorge (40,7 %), prurit (33,7 %), nausées (33,2 %), vomissements (28,5 %), urticaire (28,5 %), prurit buccal (26,0 %), gêne abdominale (22,9 %) et douleur abdominale haute (22,8 %).

L'incidence des effets indésirables était plus élevée pendant la phase d'augmentation de la dose (85,7 %) que pendant la phase de traitement initial à doses (45,1 %) et d'entretien (57,7 %).

Le délai médian entre l'administration de PALFORZIA dans une structure médicale et l'apparition du premier symptôme était de 4 à 8 minutes. Le délai médian entre l'apparition du premier symptôme et la résolution du dernier symptôme était de 15 à 30 minutes.

Au total, 10,5 % des sujets ont arrêté le traitement par le médicament expérimental en raison d'un ou plusieurs effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement étaient : douleurs abdominales (3,8 %), vomissements (2,5 %), nausées (1,9 %) et réaction allergique systémique (1,6 %), y compris anaphylaxie. »

04 BESOIN MEDICAL

► La pathologie

Les signes cliniques de l'allergie à l'arachide sont la dermatite atopique, l'œdème de Quincke (37%), l'asthme (14%), le choc anaphylactique (6%) et les symptômes digestifs (1,4%)¹. La prévalence de l'allergie à l'arachide chez les enfants est d'environ 1,6%, selon les résultats de tests alimentaires ou les antécédents cliniques².

L'allergie provoquée par les arachides est une réaction d'hypersensibilité de type I médiée par les immunoglobulines E (IgE). Cette allergie, parfois grave, affecte principalement les enfants¹.

Contrairement à d'autres types d'allergies alimentaires, l'allergie aux arachides ne disparaît pas toujours avec l'âge. Environ 80 % des personnes touchées restent allergiques à l'arachide à l'âge adulte.³ Les allergies aux arachides et aux fruits à coque sont à l'origine de la majorité des anaphylaxies alimentaires mortelles⁴. De multiples facteurs peuvent influencer la gravité d'une réaction allergique, notamment des antécédents d'anaphylaxie à l'arachide.

Le diagnostic de l'allergie à l'arachide repose sur des antécédents de réactions allergiques à des aliments contenant de l'arachide, sur la présence d'IgE spécifiques à l'arachide ou sur une réaction aux allergènes de l'arachide lors d'un test cutané (prick-test), d'un test de provocation alimentaire en double aveugle contrôlé par placebo (DBPCFC) ou d'une combinaison de ces éléments.

► La prise en charge

La première mesure à prendre pour les patients atteints d'allergie aux arachides est l'éviction des arachides dans la mesure du possible par un régime strict et le traitement symptomatique des réactions allergiques dues à l'exposition aux arachides : adrénaline principalement et utilisation de β 2 mimétiques en cas d'atteinte des voies aériennes supérieures.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments ayant prouvé leur efficacité dans le traitement de l'allergie à l'arachide insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques et améliorant la qualité de vie des patients.

Par conséquent le besoin médical est actuellement partiellement couvert par l'éviction prophylactique.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de PALFORZIA (*poudre de graines d'arachis hypogaea*) dans la prise en charge de l'allergie déclenchée par les arachides sont les thérapeutiques pouvant être proposées au même stade de la stratégie et destinées à être utilisées dans la même population.

05.1 Médicaments

PALFORZIA (*poudre de graines d'arachis hypogaea*) est la seule spécialité d'immunothérapie allergénique qui permet la prise en charge d'allergie déclenchée par les arachides (l'arachide d'origine alimentaire), en association à un régime d'éviction à l'arachide.

¹ Allergies alimentaires : connaissances, clinique et prévention., Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/actions42_allergies.pdf

² 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;69:992-1007.

³ Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy.

⁴ Sampson HA. Food allergy--accurately identifying clinical reactivity. *Allergy*. 2005;60 Suppl 79:19-24

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La première mesure à prendre pour les patients atteints d'allergie aux arachides est l'éviction des arachides dans la mesure du possible par un régime strict et le traitement symptomatique des réactions allergiques dues à l'exposition aux arachides : adrénaline principalement et utilisation de β 2 mimétiques en cas d'atteinte des voies aériennes supérieures.

En France, les pratiques de l'immunothérapie orale par l'aliment natif ont été développées depuis quelques années. Ces protocoles ne constituent pas une pratique standardisée et sont réalisés en ambulatoire ou en hôpital de jour.

► Conclusion

A ce jour, aucun autre médicament ne dispose d'une AMM spécifiquement pour le traitement de l'allergie à l'arachide confirmée chez les patients âgés de 4 à 17 ans, en association à l'éviction prophylactique.

Néanmoins, le régime d'éviction à l'arachide doit être poursuivi, et constitue donc un comparateur cliniquement pertinent.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé d'indication similaire.

► Prise en charge

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	En cours (la demande de prise en charge couvre la population de l'AMM)
Allemagne	Non (demande de prise en charge prévue)	
Pays-Bas	Non (demande de prise en charge prévue)	
Belgique	Non (absence de demande de prise en charge)	
Espagne	Non (absence de demande de prise en charge)	
Italie	Non (absence de demande de prise en charge)	

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de la spécialité PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) repose sur les données suivantes fournies par le laboratoire :

- deux études de phase III (ARC003 « PALISADE » et ARC010 « ARTEMIS ») multicentriques, contrôlées *versus* placebo, en double aveugle d'une durée de 12 mois ou 56 semaines maximum ayant pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de PALFORZIA à désensibiliser les patients âgés de 4 à 17 ans (ARTEMIS) et de 4 à 55 ans (PALISADE) ;
- une étude de phase III (ARC007 « RAMSES ») multicentrique contrôlée *versus* placebo en double aveugle d'une durée de 22 à 44 semaines ayant pour objectif principal d'évaluer la tolérance de PALFORZIA ;
- deux études de suivi en ouvert des patients inclus dans les études ci-dessus : ARC004 (étude de suivi de ARC003 et ARC011 (étude de suivi de ARC007).

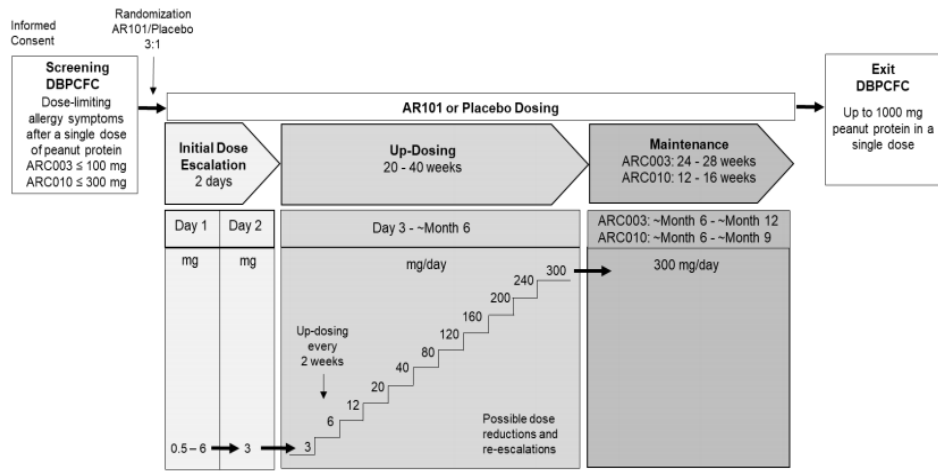
Le laboratoire a également fourni les résultats de deux études de phase II qui ne sont pas présentées car il s'agit d'études monocentriques de recherche de dose réalisées en chambre d'exposition qui ne permettent pas d'évaluer une éventuelle quantité d'effet de cette spécialité à la dose de l'AMM en pratique clinique.

07.1 Efficacité

7.1.1 Méthodologie commune des études ARC003 et ARC010

Les études ARC003 (PALISADE) et ARC010 (ARTEMIS) sont décrites conjointement ci-dessous en raison de similitudes méthodologiques notamment sur le schéma d'étude et la majorité des critères de jugement. A noter que l'étude ARC003 (PALISADE) a inclus des patients âgés de 4 à 55 ans et l'étude ARC010 (ARTEMIS) des patients âgés de 4 à 17 ans.

Référence	ARC003 (PALISADE)	ARC010 (ARTEMIS)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02635776	N° d'enregistrement : NCT03201003
Objectif principal de l'étude	Démontrer l'efficacité de PALFORZIA (poudre de graines d' <i>arachis hypogaea</i>) à désensibiliser (réduction de la réactivité clinique à l'arachide) les patients âgés de 4 à 17 ans ou 4 à 55 ans allergiques à l'arachide.	
Type de l'étude	Etude de phase III internationale, multicentrique, randomisée, contrôlée <i>versus</i> placebo en double aveugle	
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : 22/12/2015-21/12/2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 26/01/2018 Etude conduite dans 66 centres dans 10 pays (aucun centre en France)	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus- dernier patient inclus) : 26/07/2017 – 15/02/2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 07/03/2019 Etude conduite dans 18 centres dans 7 pays (dont 4 centres en France ayant inclus 175 patients)
Principaux critères d'inclusion	Patients âgés de 4 à 55 ans	Patients âgés de 4 à 17 ans
	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents cliniques d'allergie aux arachides ou aux aliments contenant des arachides - Sérum IgE à l'arachide 0,35 kUA/L et/ou un test cutané ≥ 3 mm par rapport au témoin - Réaction non tolérée (symptômes sévères, modérés ou légers non tolérés définies suivant des critères cliniques préétablies), à <u>une dose ≤ 100 mg de protéine d'arachide lors du test DBPCFC d'inclusion dans l'étude PALISADE et ≤ 300 mg de protéine d'arachide dans l'étude ARTEMIS</u> 	

<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents de maladies cardiovasculaires, y compris une hypertension non contrôlée - Antécédents d'épisode d'anaphylaxie ou de choc anaphylactique grave dans les 60 jours suivant le dépistage par test DBPCFC - Antécédents de maladie chronique (autre que l'asthme, la dermatite atopique ou la rhinite allergique) instable - Antécédents d'œsophagite éosinophile, autres maladies gastro-intestinales éosinophiles ou reflux gastro-œsophagien chronique - Asthme sévère ou non contrôlé - Tolérance d'une dose de 100 mg de protéines d'arachide lors du test DBPCFC d'inclusion.
<p>Principaux critères d'exclusion post-randomisation</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Symptômes sévères (CoFAR⁵ grade 4) pouvant causer la mort du patient - Symptômes sévères (CoFAR grade 3) - Dermatite atopique ou asthme non contrôlé - Utilisation d'inhibiteur d'angiotensine ou de bêta-bloquant
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>La randomisation a été stratifiée par zone géographique (Amérique du nord et Europe) et par âge (patients âgés de 4 à 17 ans inclus et patients adultes âgés de 18 à 55 ans inclus).</p> <p>L'étude a comporté plusieurs phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la phase initiale à dose croissante de 0,5 mg à 6 mg de PALFORZIA (poudre de graines d'<i>arachis hypogaea</i>) ou placebo en une journée au sein du centre d'investigation - la phase d'augmentation de la dose de 3 à 300 mg/jour à intervalles de 2 semaines, selon leur tolérance - la phase d'entretien durant laquelle le patient prend quotidiennement à son domicile une dose de 300 mg est de 6 mois dans l'étude PALISADE et de 3 mois dans l'étude ARTEMIS. <p>La durée d'administration du placebo en aveugle a été de 12 mois dans l'étude ARC003 et de 9 mois dans l'étude ARC010.</p>  <p>Le schéma de l'étude illustre le processus de randomisation (AR101/Placebo 3:1) et les phases de traitement. Il commence par un screening DBPCFC pour évaluer les symptômes allergiques limitants après une dose unique de protéine d'arachide (ARC003 ≤ 100 mg, ARC010 ≤ 300 mg). La phase de randomisation est suivie d'une phase d'escalade de la dose sur 2 jours (Day 1 et Day 2) avec des doses de 0,5 à 6 mg. Ensuite, la phase d'augmentation de la dose (Up-Dosing) dure 20 à 40 semaines, avec une augmentation de la dose de 6 mg à 300 mg/jour toutes les 2 semaines. La phase d'entretien (Maintenance) dure 12 à 16 semaines (ARC003: ~Month 6 - ~Month 12, ARC010: ~Month 6 - ~Month 9) à une dose de 300 mg/jour. L'étude se termine par un test de sortie DBPCFC jusqu'à 1000 mg de protéine d'arachide en une seule dose.</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 3 : 1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe PALFORZIA (poudre de graines d'<i>arachis hypogaea</i>) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PALFORZIA, poudre de graines d'<i>arachis hypogaea</i> associé à un régime d'éviction des protéines d'arachide <p><u>Groupe Placebo :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Formulation à base d'excipients indiscernable de PALFORZIA associé à un régime d'éviction des protéines d'arachide <p><u>Traitements concomitants :</u> pouvaient être utilisés pour traiter les réactions allergiques aiguës pendant l'étude : antihistaminiques, adrénaline, fluide IV (solutions salées isotoniques, Ringer Lactate), agoniste bêta-adrénergique (albutérol), oxygène ou corticoïdes</p>

⁵ CoFAR (Consortium of Food Allergy Research) : Échelle de gradation des réactions allergiques systémiques (de grade 1 (léger) à grade 5 (décès))

<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Pourcentage de patients âgés de 4 à 17 ans qui tolèrent une dose unique maximale d'au moins 1 000 mg (2 043 mg cumulée incluant la période de titration) de protéines d'arachide avec seulement des symptômes allergiques légers au plus lors du test DBPCFC de sortie d'étude.</p> <p>Le critère de jugement principal a été évalué sur la population ITT.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pourcentage de patients âgés de 4 à 17 ans qui tolèrent une dose de 600 mg (1 043 mg cumulée) de protéines d'arachide avec seulement des symptômes allergiques légers au plus lors du test DBPCFC de sortie d'étude. 2. Pourcentage de patients âgés de 4 à 17 ans qui tolèrent une dose de 300 mg (443 mg cumulée) de protéines d'arachide avec seulement des symptômes allergiques légers au plus lors du test DBPCFC de sortie d'étude. 3. Sévérité des symptômes des patients âgés de 4 à 17 ans lors du test DBPCFC de sortie. 4. Pourcentage de patients âgés de 18 à 55 ans qui tolèrent une dose de 1000 mg (2 043 mg cumulée) de protéines d'arachide avec seulement des symptômes allergiques légers au plus lors du test DBPCFC de sortie d'étude. <u>Critère uniquement pour l'étude ARC003 (PALISADE), il n'y avait pas de patients adultes dans l'étude ARC010 (ARTEMIS).</u> 5. La dose tolérée (réaction légère au plus) de protéines d'arachide lors des tests DBPCFC d'inclusion et de sortie. 6. Variation de la dose tolérée (réaction légère au plus) de protéines d'arachide entre le test DBPCFC d'inclusion et celui de sortie d'étude. 7. Taux d'utilisation de l'adrénaline durant le test DBPCFC de sortie d'étude 8. Variation du niveau d'IgE spécifiques à l'arachide et l'IgG4 entre l'inclusion et la sortie de l'étude 9. Variation du diamètre du Prick test d'arachide entre l'inclusion et la sortie de l'étude 10. Amélioration de la qualité de vie mesurée par les échelles FAQLQ (Food Allergy-Related Quality of Life Questionnaire) et FAIM (Food Allergy Independent Measure) <ul style="list-style-type: none"> o FAQLQ : un score de 1 (pas d'impact) à 7 (impact extrême) était attribué à chaque question ; la moyenne arithmétique des scores de tous les domaines donnait le score total du FAQLQ o FAIM : un score de 1 (niveau de sévérité le plus bas) à 7 (niveau de sévérité le plus élevé) était attribué à chaque question ; la moyenne arithmétique des scores de tous les domaines donnait le score total du FAIM <p><u>Critère de jugement secondaire non hiérarchisé :</u></p> <p>Niveau de satisfaction avec le traitement par PALFORZIA (poudre de graines d'<i>arachis hypogaea</i>) mesuré par la version 9 du questionnaire TSMQ-9 (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication).</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>La taille de l'échantillon a été calculée pour démontrer la supériorité de PALFORZIA (poudre de graines d'<i>arachis hypogaea</i>) par rapport au placebo sur le critère principal avec un seuil de significativité statistique de 0,05, à la puissance requise. En supposant que 15% des patients sous placebo tolèrent une dose de 1 000 mg de protéines d'arachide à la sortie de l'étude, un échantillon de 495 patients fournit une puissance d'au moins 93% pour détecter un taux de réponse d'au moins 30% de patients qui tolèrent une dose de 1000 mg après traitement par PALFORZIA (poudre de graines d'<i>arachis hypogaea</i>).</p> <p>Le calcul de la puissance s'appuie sur les résultats de l'étude de phase 2 ARC001. Un échantillon de 120 patients dans le groupe PALFORZIA (poudre de graines d'<i>arachis hypogaea</i>) et 40 patients dans le groupe placebo se traduit par une puissance de 80% de détecter un taux de réponse PALFORZIA (poudre de graines d'<i>arachis hypogaea</i>) d'au moins 39% à une dose unique de 1000 mg de protéines d'arachides lors du test DBPCFC de sortie. De même la puissance est de 90% pour détecter un taux de réponse d'au moins 43%.</p>

Méthode d'analyse des résultats

Les analyses de sensibilité et les analyses complémentaires (pour le critère principal et tous les critères secondaires) ont été effectuées en utilisant la population « compléter population » (cf. *infra*) sauf si une différence de plus de 5% (groupe PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) ou groupe placebo) était observée par rapport à la population « *per protocol* », auquel cas cette dernière était utilisée comme population d'analyse et une analyse de sensibilité était également réalisée.

Critère de jugement principal :

L'analyse porte sur la population ITT (les patients sans un DBPCFC de sortie sont considérés comme non-répondeurs).

La comparaison entre le taux de réponse du groupe PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) et du groupe placebo a été réalisée avec le test exact de Fisher. Le taux de réponse ainsi que l'intervalle de confiance (IC) à 95% ont été calculés pour chaque groupe de traitement en utilisant la méthode de score Wilson pour l'intervalle de confiance de proportion binomiale.

L'IC à 95% pour la différence entre traitements (taux de désensibilisation PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) moins taux de désensibilisation placebo) était fondé sur la méthode « exact unconditional confidence limits » en utilisant le score statistique.

Critères de jugement secondaires hiérarchisés :

L'analyse des critères secondaires était justifiée seulement si une différence statistiquement significative (risque alpha à 5%) était observée sur le critère principal en faveur de PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*). L'analyse de la significativité statistique de chaque critère secondaire (test bilatéral $p < 0,05$) ne pouvait être réalisée que si le critère précédent dans la séquence hiérarchique démontrait une différence statistiquement significative en faveur de PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*).

L'analyse statistique des critères secondaires hiérarchisés portant sur le taux de réponse a été réalisée suivant la même méthode utilisée pour le critère de jugement principal.

L'analyse de la sévérité des symptômes a été réalisée sur 4 niveaux : 0, aucun ; 1, léger ; 2, modéré ; 3, sévère et plus (sévère, potentiellement fatal, fatal). Pour chaque patient, la dose (1 000mg ou moins) à laquelle les symptômes les plus sévères ont été observés a été rapportée. La différence entre les traitements a été calculée par le test de Cochran-Mantel-Haenszel (avec des scores équidistants).

Les principales populations d'analyse sont les suivantes :

- **Population de tolérance « safety »** : tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement selon randomisation (cela n'inclut pas le produit de provocation orale durant le DBPCFC).
- **Population en intention de traiter ITT modifiée** : tous les patients randomisés ayant reçu au moins 1 dose du traitement.
- **Population achevant le traitement « completer »** : tous les patients de la « population ITT » qui ont fini leur schéma de traitement et qui ont eu un test DBPCFC de sortie (achèvement du test de provocation oral à l'arachide). Les patients ayant terminé l'étude devaient avoir complété les deux jours du test DBPCFC de sortie d'étude.
- **Population « per protocol »** : le sous-groupe de la « population completer » ayant terminé l'étude sans déviation majeure du protocole (déviation pouvant influencer la désensibilisation).

7.1.2 Résultats de l'étude ARC003 (PALISADE)

► Effectifs

Au total, 499 patients âgés de 4 à 17 ans ont été randomisés dans l'étude parmi lesquels 374 patients dans le groupe PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) et 125 dans le groupe placebo, correspondant à la population ITT. Dans l'ensemble, 409 patients ont terminé l'étude dont 294 (78,6%) dans le groupe PALFORZIA et 115 (92%) dans le groupe placebo. Les principales

causes d'arrêt de traitement ont été les effets indésirables (42,5% dans le groupe PALFORZIA et 20% dans le groupe placebo), le retrait du consentement (38,8% et 60% respectivement) et l'échec durant la phase d'augmentation de dose (5% et 10% respectivement) (figure 1).

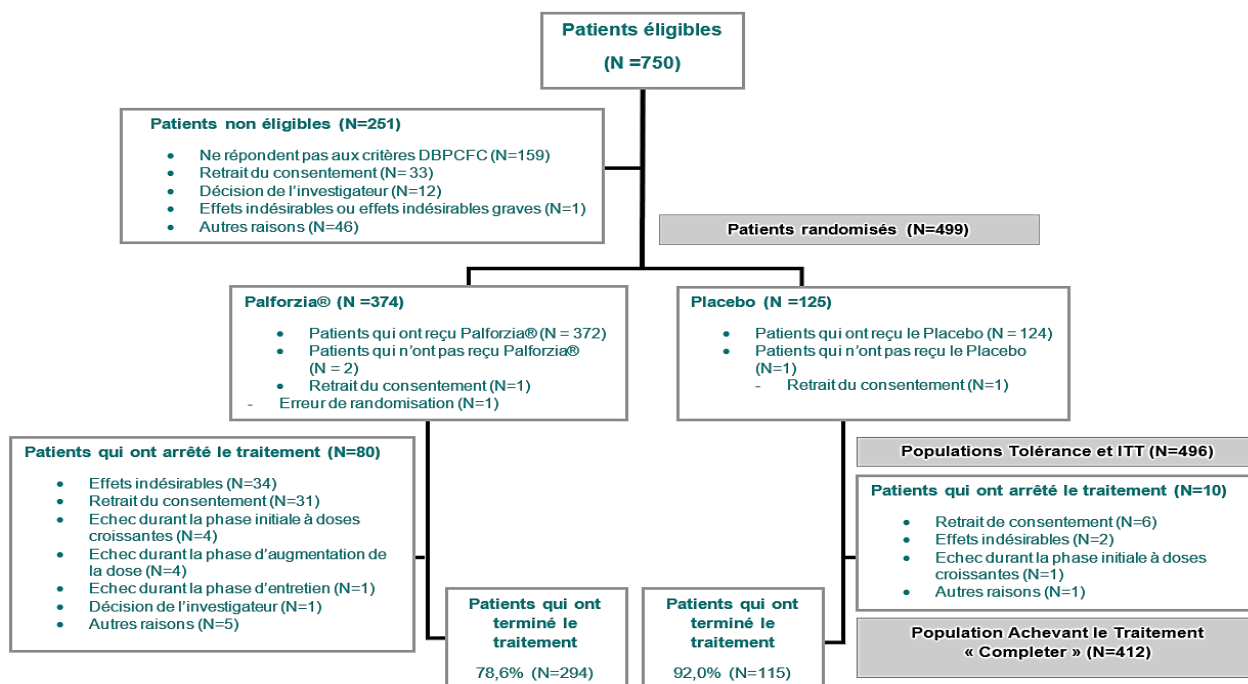


Figure 1 Répartition des patients âgés de 4 à 17 ans dans l'étude ARC003

De plus, 56 patients âgés de 18 à 55 ans ont été randomisés dans l'étude parmi lesquels 42 patients dans le groupe PALFORZIA et 14 patients dans le groupe placebo (figure 2).

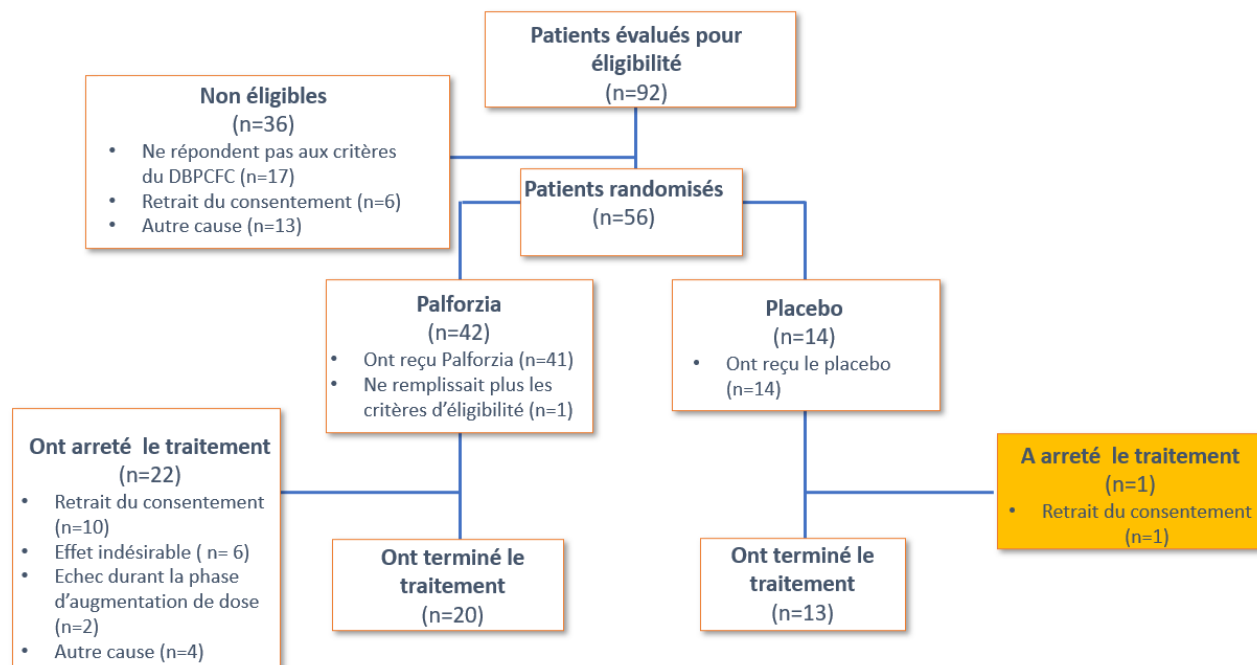


Figure 2 Répartition des patients âgés de 18 à 55 ans dans l'étude ARC003

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les patients randomisés, l'âge médian était de 9 ans et plus de la moitié des patients étaient de sexe masculin (55,9% à 61,3%). La majorité des patients était âgée de 4 à 11 ans (65,9%). Le nombre de mois médian depuis le diagnostic à l'allergie est de 7,25 ans (7,04 à 7,30). Avant l'inclusion, 72% des patients avait eu au moins une réaction anaphylactique. Les patients avaient comme comorbidités associés à l'allergie à l'arachide une rhinite allergique (72 à 73%), de l'asthme (52% à 53%), une dermatite atopique (58% à 63%) ou d'autres allergies alimentaires (65% à 66%). Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires dans les deux groupes (tableau 1).

Tableau 1 Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion de l'étude ARC003

	PALFORZIA (N = 372)	Placebo (N = 124)	Total (N = 496)
Age (ans)			
Médiane	9	9	9
4 à 11 ans n (%)	238 (64,0%)	89 (71,8%)	327 (65,9%)
12 à 17 ans n (%)	134 (36,0%)	35 (28,2%)	169 (34,1%)
Sexe			
Homme n (%)	208 (55,9%)	76 (61,3%)	284 (57,3%)
Nombre de mois depuis le diagnostic d'allergie à l'arachide			
Médiane	87,5	84,5	87,0
Total IgE (IU/mL)			
Médiane (Q1, Q3)	416,0 (198,0, 823,0)	469,0 (248,0, 1072,0)	420,0 (214,0, 868,5)
IgE spécifiques à l'arachide (kUA/L)			
Médiane (Q1, Q3)	68,95 (18,55, 194,25)	74,80 (28,90, 251,00)	71,30 (19,70, 202,00)
IgG4 spécifiques à l'arachide (mgA/L)			
Médiane (Q1, Q3)	0,570 (0,220, 1,210)	0,610 (0,235, 1,405)	0,570 (0,220, 1,240)
Diamètre du test cutané «Prick test» (mm)			
Médiane (Q1, Q3)	11,0 (9,0, 14,5)	12,0 (9,0, 15,3)	11,0 (9,0, 15,0)
Dose tolérée la plus élevée durant le DBPCFC à l'inclusion			
Aucune n (%)	20 (5,4%)	6 (4,8%)	26 (5,2%)
1mg n (%)	31 (8,3%)	9 (7,3%)	40 (8,1%)
3mg n (%)	77 (20,7%)	25 (20,2%)	102 (20,6%)
10mg n (%)	104 (28,0%)	31 (25,0%)	135 (27,2%)
30mg n (%)	140 (37,6%)	53 (42,7%)	193 (38,9%)
Antécédent de réaction anaphylactique provoquée par l'arachide			
Patients ayant eu au moins une réaction anaphylactique n (%)	269 (72%)	89 (72%)	358 (72%)
Comorbidités allergiques			
Rhinite allergique n (%)	266 (72%)	90 (73%)	356 (72%)
Asthme n (%)	197 (53%)	65 (52%)	262 (53%)
Dermatite atopique n (%)	236 (63%)	72 (58%)	308 (62%)
Autre allergie alimentaire n (%)	245 (66%)	80 (65%)	325 (66%)

► Critère de jugement principal

Sur les 372 patients âgés de 4 à 17 ans de la population ITT traités par PALFORZIA le pourcentage de patients qui ont toléré une dose unique de 1 000 mg (2 043 mg cumulée) de protéines d'arachide lors du DBPCFC de sortie était de 50,3% (IC_{95%} [45,2 ; 55,3]) et de 2,4% (IC à 95% [0,8 ; 6,9]) pour les 124 patients du groupe placebo, soit une différence absolue entre les traitements (PALFORZIA -placebo) de 47,8% (IC_{95%} [38,0 ; 57,7]), $p < 0,0001$.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Les résultats sur ces critères sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés

	N	Moyenne ajustée [IC _{95%}]	Différence absolue (placebo – PALFORZIA) [IC _{95%}]	p
Pourcentage de patients âgés de 4 à 17 ans qui tolèrent une dose de 600 mg (1043 mg cumulée) de protéines d'arachide avec seulement des symptômes allergiques légers au plus lors du test DBPCFC de sortie				
PALFORZIA	372	67,2% [62,3 ; 71,8]	63,2% [53,0 ; 73,3]	$p < 0,0001$
placebo	124	4,0% [1,7 ; 9,1]		
Pourcentage de patients âgés de 4 à 17 ans qui tolèrent une dose de 300 mg (443 mg cumulée) de protéines d'arachide avec seulement des symptômes allergiques légers au plus lors du test DBPCFC de sortie				
PALFORZIA	372	76,6% [72,1 ; 80,6]	68,5% [58,6 ; 78,5]	$p < 0,0001$
placebo	124	8,1% [4,4 ; 14,2]		
Sévérité des symptômes des patients âgés de 4 à 17 ans lors du test DBPCFC de sortie				
PALFORZIA	372	Symptômes observés (toute dose) : n=356 (95,7%) Aucune réaction : 37,6% Réaction légère : 32,0% Réaction modérée : 25,3% Réaction sévère : 5,1%	Aucune réaction : 35,2% Réaction légère : 3,8% Réaction modérée : 33,6% Réaction sévère : 5,4%	$p < 0,0001$
placebo		124		
Pourcentage de patients âgés de 18 à 55 ans qui tolèrent une dose de 1 000 mg (2043 mg cumulée) de protéines d'arachide avec seulement des symptômes allergiques légers au plus lors du test DBPCFC de sortie d'étude				
PALFORZIA	41	34,1% [21,6 ; 49,5%]	19,9% [-7,7 ; 47,4%]	NS
placebo	14	14,3% [4,0 ; 39,9]		

L'analyse hiérarchisée sur les autres critères de jugement secondaires a ainsi été interrompue. Les résultats sur les autres critères secondaires de l'étude figurent ci-dessous. Ces résultats sont présentés à titre informatif car de nature exploratoire, en l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha.

- **Dose tolérée (réaction légère au plus) de 300, 600 et 1000 mg de protéines d'arachide lors des tests DBPCFC d'inclusion et de sortie d'étude**

Le pourcentage de patient à tolérer une dose de :

- 300 mg de protéines d'arachide était de 78% dans le groupe PALFORZIA versus 18,8% dans le groupe placebo,
- 600 mg était de 69,9% versus 8,9%
- 1000 mg de 54,9% versus 1,7%.

- **Variation de la dose de protéines d'arachide tolérée (réaction légère au plus) entre le test DBPCFC d'inclusion et celui de sortie d'étude**

Les résultats sur la variation de la dose de protéines d'arachide tolérée (réaction légère au plus) entre le test DBPCFC d'inclusion et celui de sortie d'étude sont présentés dans la figure 3 ci-dessous.

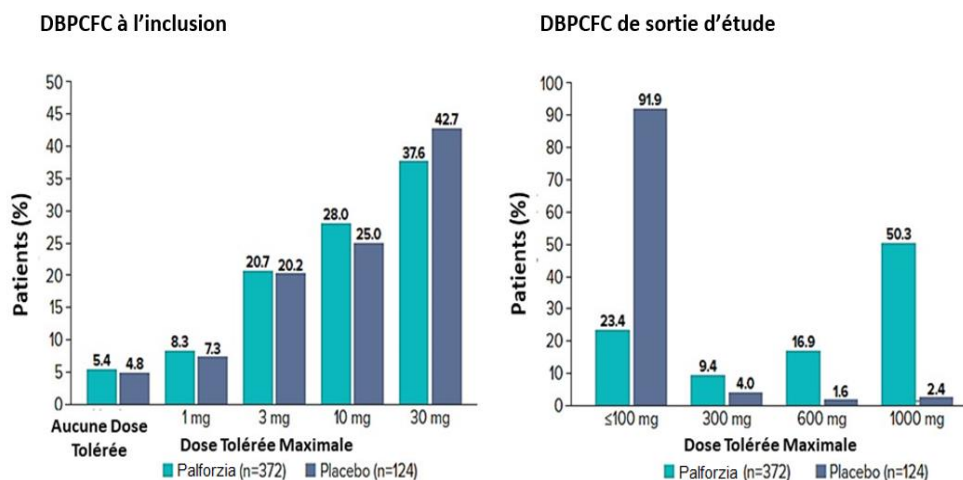


Figure 3 : Variation de la dose de protéines d'arachide tolérée (réaction légère au plus) entre le test DBPCFC d'inclusion et celui de sortie d'étude

- **Utilisation de l'adrénaline durant le test DBPCFC**

Le recours à l'adrénaline lors du test DBPCFC d'inclusion a été de 36,1% dans le groupe PALFORZIA et de 37,1% dans le groupe placebo. Lors du test DBPCFC de sortie, le recours à l'adrénaline a été de 9,5% dans le groupe PALFORZIA et de 53,4% dans le groupe placebo.

- **Variation du taux d'IgE spécifiques à l'arachide et l'IgG4 entre l'inclusion et la sortie de l'étude**

Dans le groupe PALFORZIA, le taux médian d'IgE spécifiques à l'arachide a varié de 67,60 à 57,95 kUA/L (variation log10 : 0,02 [-0,2 ;0,2]) versus de 72,70 à 115,50 kUA/L (variation log10 : 0,04 [-0,1 ;0,2]) dans le groupe placebo.

Dans le groupe PALFORZIA, le taux médian d'IgG4 spécifiques à l'arachide a varié de 0,570 à 6,195 mgA/L (variation log10 : 1,025 [0,62 ;1,41]) versus de 0,580 à 0,570 mgA/L (variation log10 : 0,017 [-0,08 ;0,16]).

7.1.3 Résultats de l'étude ARC010 (ARTEMIS)

Effectifs

Au total, 175 patients âgés de 4 à 17 ans ont été randomisés dans l'étude ARTEMIS parmi lesquels 132 patients dans le groupe PALFORZIA et 43 dans le groupe placebo, correspondant à la population ITT. Dans l'ensemble, 146 patients ont terminé l'étude dont 106 (80,3%) dans le groupe PALFORZIA et 40 (93%) dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement a été de 19,7% dans le groupe PALFORZIA et 7% dans le groupe placebo. La majorité des patients qui ont arrêté le traitement l'ont fait pendant la phase initiale à doses croissantes ou pendant la phase d'augmentation de dose (92% et 66,7% respectivement). La principale raison d'arrêt de traitement a été les effets indésirables : 10,6% et 3% respectivement (figure 4).

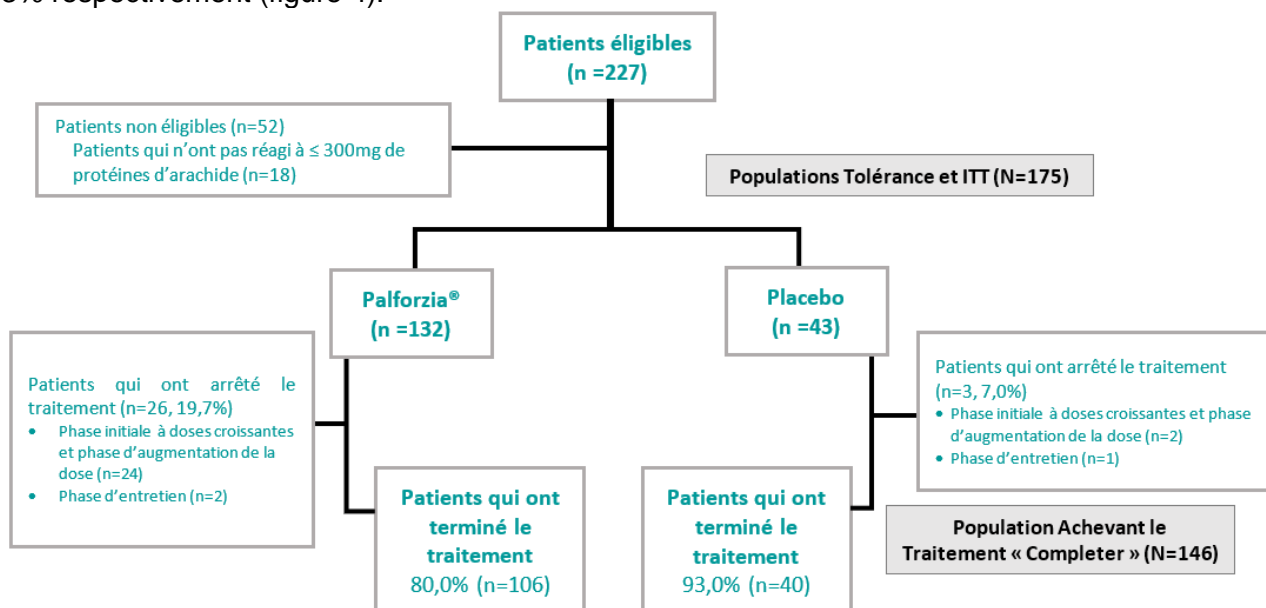


Figure 4 Répartition des patients dans l'étude ARC010

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les patients randomisés, l'âge médian était de 8 ans et plus de la moitié des patients étaient de sexe masculin (51,5% à 62,8%). La majorité des patients était âgée de 4 à 11 ans (72,6%). Le nombre de mois médian depuis le diagnostic à l'allergie est de 4,9 ans (4,7 à 5,0). Avant l'inclusion, 45,7% des patients avaient eu au moins une réaction anaphylactique. Les patients avaient comme comorbidités associées à l'allergie à l'arachide une rhinite allergique (37,2% à 47,7%), de l'asthme (32,6% à 42,4%), une dermatite atopique (51,2% à 59,1%) ou d'autres allergies alimentaires (48,8% à 61,4%). Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires dans les deux groupes (tableau 3).

Tableau 3 Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion de l'étude ARC010

	PALFORZIA (N =132)	Placebo (N = 43)	Total (N = 175)
Age, ans			
Médiane	8	10	8
4 à 11 ans n (%)	97 (73,5%)	30 (69,8%)	127 (72,6%)
12 à 17 ans n (%)	35 (26,5%)	13 (30,2%)	48 (27,4%)
Sexe			
Homme n (%)	68 (51,5%)	27 (62,8%)	95 (54,3%)
Nombre de mois depuis le diagnostic d'allergie à l'arachide			
Médiane	59,92	56,53	58,58
Total IgE (IU/mL)			

	PALFORZIA (N =132)	Placebo (N = 43)	Total (N = 175)
Médiane (Q1, Q3)	488 (231, 1080)	414 (225, 872)	464 (231, 1006)
IgE spécifique à l'arachide (kUA/L)			
Médiane (Q1, Q3)	43,50 (5,20 ; 147,00)	69,70 (20,70 ; 103,00)	53,10 (6,72 ; 138,00)
IgG4 spécifique à l'arachide (mgA/L)			
Médiane (Q1, Q3)	0,3 (0,4, 0,6)	0,4 (0,2, 1,00)	0,3 (0,1, 0,7)
Diamètre du test cutané « Prick test » (mm)			
Médiane (Q1, Q3)	9,5 (7,5, 12,3)	9,8 (8,0, 12,5)	9,5 (8,0, 12,5)
Dose tolérée la plus élevée durant le DBPCFC à l'inclusion			
Aucune n (%)	16 (12,1%)	3 (7,0%)	19 (10,9%)
1mg n (%)	13 (9,8%)	6 (14,0%)	19 (10,9%)
3mg n (%)	15 (11,4%)	6 (14,0%)	21 (12,0%)
10mg n (%)	29 (22,0%)	11 (25,6%)	40 (22,9%)
30mg n (%)	28 (21,2%)	11 (25,6%)	39 (22,3%)
100mg n (%)	30 (22,7%)	6 (14,0%)	36 (20,6%)
300mg n (%)	1 (0,8%)	0	1 (0,6%)
Antécédent de réaction anaphylactique provoquée par l'arachide			
Patients ayant eu au moins une réaction anaphylactique n (%)	58 (43,9%)	22 (51,2%)	80 (45,7%)
Comorbidités allergiques			
Rhinite allergique n (%)	63 (47,7%)	16 (37,2%)	79 (45,1%)
Asthme n (%)	56 (42,4%)	14 (32,6%)	70 (40%)
Dermatite atopique n (%)	78 (59,1%)	22 (51,2%)	100 (57,1%)
Autre allergie alimentaire n (%)	81 (61,4%)	21 (48,8%)	102 (58,3%)

► Critère de jugement principal

Sur les 132 patients âgés de 4 à 17 ans de la population ITT traités par PALFORZIA, le pourcentage de patients qui ont toléré une dose unique de 1 000 mg (2 043 mg cumulée) de protéines d'arachide lors du DBPCFC de sortie était de 58,3% (IC_{95%} : [49,4 ; 66,8]) et de 2,3% (IC_{95%} : [0,1 ; 12,3]) pour les 43 patients du groupe placebo. La différence absolue entre les traitements (PALFORZIA-placebo) était de 56,0% (IC_{95%} : [44,1 ; 65,2%]), p < 0,0001.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Les résultats sur ces critères sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (ARC010)

	N	Moyenne ajustée [IC 95%]	Différence absolue (placebo – PALFORZIA) [IC _{95%}]	p
Pourcentage de patients âgés de 4 à 17 ans qui tolèrent une dose de 600 mg (1043 mg cumulée) de protéines d'arachide avec seulement des symptômes allergiques légers au plus lors du test DBPCFC de sortie				
PALFORZIA	132	68,2% [59,5 ; 76,0]	58,9% [44,2 ; 69,3]	p < 0,0001
placebo	43	9,3% [2,6 ; 22,1]		
Pourcentage de patients âgés de 4 à 17 ans qui tolèrent une dose de 300 mg (443 mg cumulée) de protéines d'arachide avec seulement des symptômes allergiques légers au plus lors du test DBPCFC de sortie				
PALFORZIA	132	73,5% [65,1 ; 80,8]	57,2% [41,2 ; 69,1]	p < 0,0001
placebo	43	16,3% [6,8 ; 30,7]		

Sévérité des symptômes des patients âgés de 4 à 17 ans lors du test DBPCFC de sortie				
PALFORZIA	132	Symptômes observés (toute dose) : n=132 (100%) Aucune réaction : 35,6% Réaction légère : 41,7% Réaction modérée : 18,2% Réaction sévère : 4,5%	Aucune réaction : 35,6% Réaction légère : 3,9% Réaction modérée : 28,3% Réaction sévère : 11,8%	p < 0,0001
placebo	43	Symptômes observés (toute dose) : n=43 (100%) Aucune réaction : 0% Réaction légère : 37,2% Réaction modérée : 46,5% Réaction sévère : 16,3%		
Dose tolérée (réaction légère au plus) de protéines d'arachide lors des tests DBPCFC d'inclusion et de sortie d'étude. (300, 600 et 1000 mg)				
PALFORZIA	132	300 mg : 70,9% 600 mg : 64,7% 1000 mg : 53,4%	300 mg : 58,0% 600 mg : 57,2% 1000 mg : 51,0%	p < 0,0001
placebo	43	300 mg : 12,9% 600 mg : 7,5% 1000 mg : 2,4%		
Variation de la dose de protéines d'arachide tolérée la plus élevée (réaction légère au plus) entre le test DBPCFC d'inclusion et celui de sortie d'étude				
PALFORZIA	132	Moyenne (ET) : 1,42 (1,024) Médiane : 1,52 Min-Max -0,48 ; 3,52	Rapport des moyennes de moindre carré 11,45 IC _{95%} [5,61 ; 23,38]	p < 0,0001
placebo	43	Moyenne (ET) : 0,37 (0,955) Médiane : 0,48 Min-Max -2,00 ; 3,00		
Utilisation de l'adrénaline durant le test DBPCFC				
		Recours à l'adrénaline lors du test DBPCFC d'inclusion n (%)	Recours à l'adrénaline lors du test DBPCFC de sortie n (%)	
PALFORZIA	296	22 (20,8%)	3 (2,8%)	p=0,0046
Placebo	116	8 (20,0%)	7 (17,5%)	

- Variation du taux d'IgE spécifiques à l'arachide et l'IgG4 entre l'inclusion et la sortie de l'étude

Dans le groupe PALFORZIA, le taux médian d'IgE spécifiques à l'arachide a varié de 43,50 à 53,00 kUA/L (variation log₁₀ : 0,02 [-0,1 ; 0,3]) versus de 69,70 à 70,60 kUA/L (variation log₁₀ : 0,02 [-0,1 ; 0,2]) dans le groupe placebo soit un rapport moyen des moindres carrés de 1,08 (IC_{95%} : 0,79 ; 1,48), NS. Dans le groupe PALFORZIA, le taux médian d'IgG4 spécifiques à l'arachide a varié de 0,265 à 3,265 mgA/L (variation log₁₀ : 0,926 [0,57 ; 1,30]) versus de 0,385 à 0,495 mgA/L dans le groupe placebo (variation log₁₀ : 0,00 [-0,08 ; 0,14], soit un rapport moyen des moindres carrés de 6,09 (IC_{95%} : 3,82 ; 9,71), p<0,0001.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée à l'aide des questionnaires FALQLQ (*Food Allergy-Related Quality*) et FAIM (*Food Allergy Independent Measure*) dans les études ARC003 et ARC010. Le questionnaire FALQLQ comprend de 23 à 30 questions et un score de 1 (pas d'impact) à 7 (impact extrême) est attribué à chaque question. La moyenne arithmétique des scores de tous les domaines donne le score total du FALQLQ. Le questionnaire FAIM est un questionnaire comprenant 6 questions utilisé pour refléter la perception du patient de la sévérité de l'allergie alimentaire et des risques associés. Un score de 1 (niveau de sévérité le plus bas) à 7 (niveau de sévérité le plus élevé) est attribué à chaque question et la moyenne arithmétique des scores donne le score total du FAIM. La qualité de vie ayant été un critère exploratoire évaluée après la rupture de l'analyse hiérarchique dans ces études, les résultats sont présentés à titre informatif. Aucune conclusion ne peut en être tirée.

L'évaluation de la qualité de vie a été réalisée par tranche d'âge (4 à 12 ans, 8 à 12 ans, 13 à 17 ans) et évalué par le patient ou un parent. Ceci conduit à des effectifs réduits selon les catégories. Ces résultats sont présentés en annexe.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude ARC003 (PALISADE)

Dans l'étude ARC003, le temps médian d'exposition des patients était de 47 semaines (330,5 jours pour le groupe PALFORZIA et de 328,0 jours pour le groupe placebo), le pourcentage de patients avec au moins un événement indésirable (EI) a été de 98,7% dans le groupe PALFORZIA et 95,2% dans le groupe placebo. Le EI liés au traitement ont été plus fréquents dans le groupe PALFORZIA (88,2%) que chez les patients du groupe placebo (57,3%).

Les EI les plus fréquemment rapportés (>10%) ont été :

- douleurs abdominales (52,2% dans le groupe PALFORZIA et 24,2% dans le groupe placebo)
- vomissements (41,4% *versus* 24,2% respectivement)
- douleurs abdominales supérieures (40,9% *versus* 21,0% respectivement)
- prurit oral (40,6% *versus* 16,1% respectivement)
- nausées (39,2% *versus* 23,4% respectivement)
- paresthésie orale (17,5% *versus* 6,5% respectivement)
- diarrhées (16,4% *versus* 19,4% respectivement)
- inconfort abdominal (16,1% *versus* 13,7% respectivement)
- gonflement des lèvres (10,2% *versus* 4,0% respectivement)
- prurit de la langue (10,2% *versus* 5,6% respectivement)

Le pourcentage de patients ayant eu un événement indésirable grave (EIG) a été de 2,2% (8/372) *versus* 0,8% (1/124) dans le groupe placebo. Quatre patients ont rapporté des EIG liés au traitement dans le groupe PALFORZIA : réaction anaphylactique sévère 0,3% (1/372), réaction anaphylactique légère à modérée 0,5% (2/372), asthme modéré 0,3% (1/372).

Les arrêts de traitement ont été plus fréquents dans le groupe PALFORZIA que dans le groupe placebo (11,6% (43/372) *versus* 1,6% (2/124) respectivement). Dans la majorité des cas, les arrêts de traitement ont eu lieu durant la phase d'augmentation de la dose (9,6% (35/372) PALFORZIA ; 0,8% (1/124) placebo).

La proportion des patients ayant eu une réaction anaphylactique a été de 14,2% (53/372) dans le groupe PALFORZIA et 3,2% (4/124) dans le groupe placebo. Pour les 53 patients traités par PALFORZIA et ayant eu une réaction anaphylactique, la majorité des réactions rapportées étaient légères (23 patients soit 43,4%) à modérées (29 patients soit 54,7%). Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

7.3.1.2 Etude ARC010 (ARTEMIS)

Dans l'étude ARC010 réalisée en double aveugle, le temps médian d'exposition des patients était de 36 semaines (255,6 jours pour le groupe PALFORZIA et 253,5 jours pour le groupe placebo), le pourcentage de patients avec au moins un EI a été de 98,5% dans le groupe PALFORZIA et 97,7% dans le groupe placebo. Les EI reliés au traitement ont été plus fréquents dans le groupe PALFORZIA (90,2%) que chez les patients du groupe placebo (58,1%).

Les EI les plus fréquemment rapportés (>10%) ont été :

- douleurs abdominales (66,7% dans le groupe PALFORZIA et 44,2% dans le groupe placebo)
- nausées (43,9% *versus* 25,6% respectivement)
- vomissements (40,2% *versus* 23,3% respectivement)
- paresthésie orale (39,4% *versus* 20,9% respectivement)
- prurit oral (21,2% *versus* 2,3% respectivement)
- gonflement des lèvres (15,2% *versus* 9,3% respectivement)
- inconfort abdominal (12,9% *versus* 4,7% respectivement)
- diarrhées (12,1% *versus* 18,6% respectivement)
- prurit de la langue (12,1% *versus* 4,7% respectivement)

Le pourcentage de patients ayant eu un événement indésirable grave (EIG) a été de 9,1% (12/132) *versus* 2,3% (1/43) dans le groupe placebo. Aucun effet indésirable lié au traitement et considéré comme grave n'a été rapporté dans l'étude.

Les EI ayant causé un arrêt du traitement ont été plus fréquents dans le groupe placebo que dans le groupe PALFORZIA (4,7% (2/43) *versus* 0,8% (1/125) respectivement). Dans la totalité des cas, les arrêts de traitement ont eu lieu pendant la phase d'augmentation de dose.

La proportion des patients ayant eu une réaction anaphylactique a été de 12,1% (16/132) dans le groupe PALFORZIA et 2,3% (1/43) dans le groupe placebo.

Pour les 16 patients traités par PALFORZIA et ayant eu une réaction anaphylactique, les réactions rapportées étaient légères (8 patients soit 50%) à modérées (8 patients soit 50%). Aucune réaction anaphylactique sévère n'a été rapportée dans l'étude. Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

7.3.1.3 Etude de tolérance ARC007 (RAMSES)

Référence	ARC007
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03126227
Objectif principal de l'étude	Evaluer la tolérance de PALFORZIA (poudre de graines d' <i>arachis hypogaea</i>) administré pendant 6 mois à des patients allergiques à l'arachide, âgés de 4 à 17 ans.
Type de l'étude	Etude de phase 3 de tolérance, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, <i>versus</i> placebo.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus- dernier patient inclus 31/05/2017-31/08/2018) : Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 05/10/2018 Etude conduite dans 64 centres dans 2 pays (aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Age 4 à 17 ans- Antécédents cliniques d'allergie médiée par IgE, avec apparition des symptômes dans les 2 heures qui suivent une exposition orale à l'arachide ou à un aliment contenant de l'arachide.- Sérum IgE à l'arachide 14 kUA/L- Un test cutané \geq 8 mm par rapport au témoin
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Diagnostic clinique incertain de l'allergie à l'arachide

	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents de maladies cardiovasculaires, y compris une hypertension non contrôlée - Antécédents d'épisode d'anaphylaxie ou de choc anaphylactique grave dans les 60 jours suivant le DBPCFC de l'inclusion - Antécédents de maladie chronique (autre que l'asthme, la dermatite atopique ou la rhinite allergique) instable - Antécédents d'œsophagite éosinophile, autres maladies gastro-intestinales éosinophiles ou reflux gastro-œsophagien chronique - Asthme sévère ou non contrôlé
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	<p>Les patients qui sont sortis de l'étude après la randomisation n'ont pas été remplacés. Les motifs justifiant l'arrêt du traitement après randomisation étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptômes sévères (CoFAR grade 4) pouvant causer la mort du patient - Symptômes sévères (CoFAR grade 3) - Dermatite atopique ou Asthme non contrôlé - Utilisation de médicaments interdits - Grossesse - Non adhérence au protocole thérapeutique
Schéma de l'étude	<p>L'étude a comporté plusieurs phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la phase initiale à dose croissante de 0,5 mg à 6 mg de PALFORZIA (poudre de graines d'<i>arachis hypogaea</i>) ou placebo en une journée au sein du centre d'investigation - la phase d'augmentation de la dose de 3 à 300 mg/jour à intervalles de 2 semaines, selon leur tolérance <p>La phase d'augmentation de la dose pouvait être prolongée jusqu'à 48 semaines pour les patients incapables de tolérer une dose de 300mg/jour pendant deux semaines consécutives.</p> <p>[1] Le traitement peut être continué jusqu'à 48 semaines pour les patients qui sont incapables de tolérer 300 mg/jour pendant 2 semaines consécutives, afin d'assurer la tolérance lors de la sortie de l'étude. [2] Après la fin de l'étude, les patients avaient le choix de recevoir Palforzia® lors d'une étude de suivi. [3] Les patients présentant des effets indésirables non résolus à l'arrêt précoce, ont fait l'objet d'un suivi de tolérance. DBPCFC, Double-Blind, Placebo-Controlled Food Challenge</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe PALFORZIA</u> (poudre de graines d'<i>arachis hypogaea</i>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - PALFORZIA, poudre de graines d'<i>arachis hypogaea</i> <p><u>Groupe Placebo</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Formulation à base d'excipients indiscernable de PALFORZIA (poudre de graines d'<i>arachis hypogaea</i>) <p><u>Traitements concomitants</u> : pouvaient être utilisés pour traiter les réactions allergiques aiguës pendant l'étude : antihistaminiques, adrénaline, fluide IV (solutions salées isotoniques, Ringer Lactate), agoniste bêta-adrénergique (albutérol), oxygène ou des stéroïdes.</p>
Critère de jugement principal	<p>Fréquence des effets indésirables liés au traitement et des effets indésirables graves au cours de la totalité de la période d'étude.</p>
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Fréquence de l'arrêt précoce du traitement à cause des effets indésirables - Fréquence de l'arrêt précoce du traitement à cause des effets indésirables gastro-intestinaux chroniques/récurrents - Proportion des effets indésirables gastro-intestinaux résolus après l'arrêt du traitement, en fonction du temps

	<ul style="list-style-type: none"> - Fréquence des effets indésirables d'hypersensibilité allergique pour la durée du traitement - Fréquence des réactions anaphylactiques - Fréquence d'utilisation d'adrénaline comme médicament de secours - Fréquence de l'ingestion accidentelle de l'arachide et d'autres aliments allergènes, et la gravité des réactions qui en résultent - Évaluation du contrôle de l'asthme à l'aide du questionnaire du test de contrôle de l'asthme (TCA) et de la fréquence d'utilisation des médicaments de secours contre l'asthme (bêta-agonistes à action courte) chez les patients asthmatiques - Fréquence des effets indésirables qui mènent à l'arrêt de l'étude
Taille de l'échantillon	Aucun calcul prospectif de la taille de l'échantillon n'a été effectué en ce qui concerne la puissance de détection d'un effet de traitement préspecifié.
Méthode d'analyse des résultats	<p>L'étude ne comporte aucun critère d'efficacité, aucun calcul prospectif de la taille d'échantillon n'a été effectué. La randomisation a été stratifiée par groupe d'âge (4-11 ans et 12-17 ans).</p> <p>Population de tolérance : tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement selon randomisation (cela n'inclut pas le produit de provocation orale durant le DBPCFC).</p>

Effectifs

Au total, 505 patients âgés de 4 à 17 ans ont été randomisés dans l'étude parmi lesquels 337 patients dans le groupe PALFORZIA et 168 patients dans le groupe placebo correspondant à la population de la tolérance avec une exposition médiane de 5,57 mois (5,6 ; 5,9). Dans l'ensemble, 418 patients ont terminé l'étude dont 260 (76,9%) dans le groupe PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) et 158 (94%) dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement a été de 23% dans le groupe PALFORZIA et 5,9% dans le groupe placebo avec comme principale cause les événements indésirables gastro-intestinaux (26% dans le groupe PALFORZIA et 10% dans le groupe placebo), le retrait du consentement (23% et 30% respectivement), les événements indésirables allergiques (15% et 10% respectivement) (figure 5).

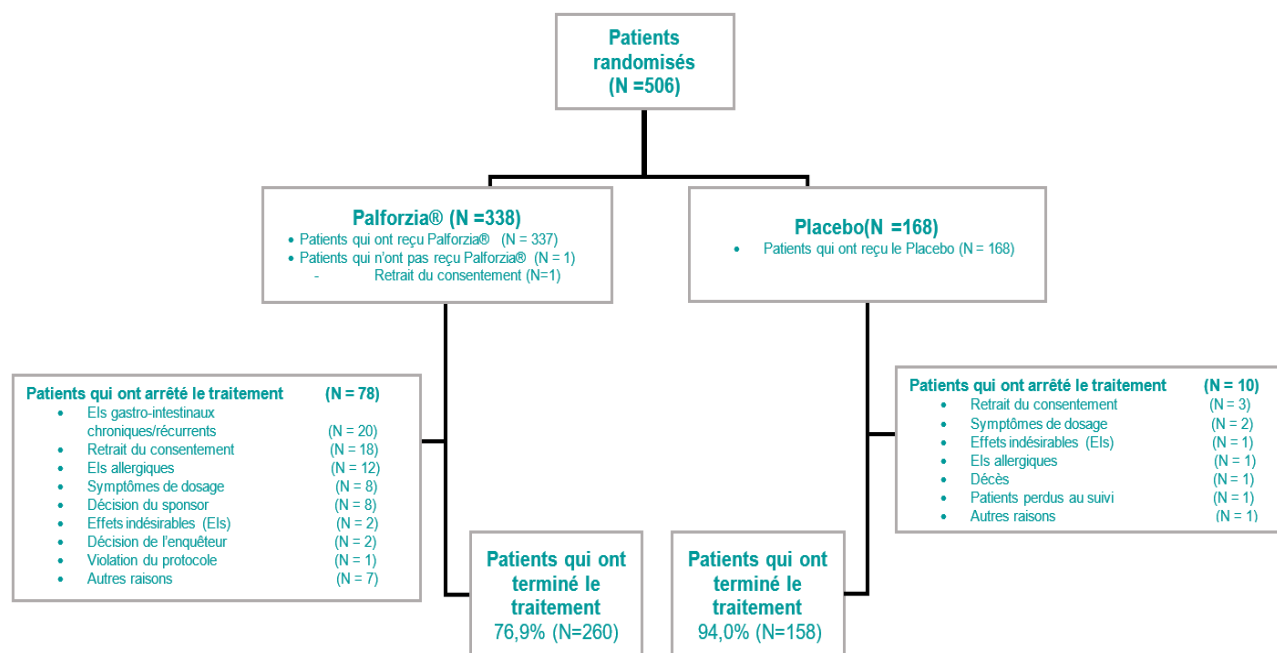


Figure 5. Répartition des patients dans l'étude ARC007

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les patients randomisés, l'âge médian était de 9 ans dans le groupe PALFORZIA et 9,5 ans dans le groupe placebo. La majorité des patients était de sexe masculin (60,7% à 64,7%). La

majorité des patients était âgé de 4 à 11 ans (67,0% à 67,8%). Le nombre de mois médian depuis le diagnostic à l'allergie est de 88,1 à 93,0 mois. A l'inclusion, de 67,8% à 70,9% ont eu au moins une réaction anaphylactique. Les patients avaient comme comorbidités associées à l'allergie à l'arachide une rhinite allergique (74,4 à 76%), de l'asthme (45,8% à 52,2%), une dermatite atopique (57,9% à 61,9%) ou d'autres allergies alimentaires (53,6% à 65%). Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires dans les deux groupes (tableau 5).

Tableau 5 Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion de l'étude ARC007

	PALFORZIA (N =338)	Placebo (N = 168)
Age, ans		
Médiane	9	9,5
4-11 ans	226 (67,0%)	114 (67,8)
12-17 ans	111 (33,0%)	54 (32,1)
Sexe		
Homme n (%)	64,7%	60,7%
Nombre de mois depuis le diagnostic d'allergie à l'arachide		
Médiane	88,07	93,01
Total IgE (IU/mL)		
Médiane (Q1, Q3)	519,00 (298,00 ; 953,00)	518,00 (263,00 ; 1040,00)
IgE spécifiques à l'arachide (kUA/L)		
Médiane (Q1, Q3)	97,30 (48,50 ; 216,00)	81,50 (38,00 ; 174,00)
IgG4 spécifiques à l'arachide (mgA/L)		
Médiane (Q1, Q3)	0,7 (0,3 ; 1,7)	0,7 (0,4 ; 1,7)
Diamètre du test cutané «Prick test» (mm)		
Médiane (Q1, Q3)	13,5 (10,5, 19)	13,5 (11,0 ; 18,5)
Antécédent de réaction anaphylactique provoquée par l'arachide		
Patients ayant eu au moins une réaction anaphylactique n (%)	74 (67,8%)	22 (70,9%)
Comorbidités allergiques		
Rhinite allergique n (%)	256 (76%)	125 (74,4%)
Asthme n (%)	176 (52,2%)	77 (45,8%)
Dermatite atopique n (%)	195 (57,9%)	104 (61,9%)
Autre allergie alimentaire n (%)	219 (65%)	90 (53,6%)

► Critère de jugement principal

Au cours de l'étude ARC007 (RAMSES), 99,1% (334/337) des patients du groupe PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) et 94,6% (159/168) du groupe placebo ont eu au moins un événement indésirable (EI).

► Critères de jugement secondaires

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 0,6% (2/337) dans le groupe PALFORZIA et 1,2% (2/168) dans le groupe placebo. Lors de cette étude, 12,2% des patients dans le groupe PALFORZIA et 3,0% dans le groupe placebo ont eu des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement.

Quatre patients sur 36 (1,2%) du groupe PALFORZIA ont eu une réaction anaphylactique sévère et aucun dans le groupe placebo. Le recours à l'adrénaline a été plus fréquent dans le groupe PALFORZIA, 11% (37/337) que dans le groupe placebo, 5,4% (9/166). Aucun décès n'a été rapporté au cours de cette étude.

ouvert des deux études ARC003 et ARC007

Ces études de suivi en ouvert ont eu pour objectif d'évaluer la tolérance de PALFORZIA comme traitement d'entretien chez les patients atteints d'allergie aux arachides.

Ont été inclus les patients ayant terminé les périodes de traitement en double-aveugle des études ARC003 et ARC007.

Un total de 351 patients a été inclus avec une durée médiane de traitement d'environ 6 mois. La grande majorité des patients ont présenté au moins un EI : 82,5% des patients (n=90/109) dans l'étude ARC004 et 90,5% des patients (n=219/242) dans l'étude ARC011 dont 43,1% et 55,8% respectivement sont liés au traitement. Les EI étaient principalement légers, 53,2% dans l'étude ARC004 et 72,7% dans l'étude ARC011 et modérés 26,6% et 17,8% respectivement. Les EI les plus fréquemment observés ont été similaires à ceux observés au cours des études randomisées à plus court terme avec majoritairement des vomissements (18% et 16,1%), douleurs abdominales (15,1% et 14%) et nausées (8,8% et 12,4%).

Au cours de la période de suivi, aucun patient n'a présenté d'EI grave. Au cours de ces études, 2,8% (3/109) dans l'étude ARC004 et 0,4% (1/242) dans l'étude ARC011 ont eu des EI ayant conduit à un arrêt de traitement.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de ces études de suivi à long terme.

7.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) (Version du 12/10/2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Anaphylaxie/réactions allergiques systémiques - Œsophagite à éosinophiles
Risques importants potentiels	- Effet rebond après arrêt du traitement
Informations manquantes	- Utilisation durant la grossesse - Impact à long terme sur les réactions immunitaires

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (de toute intensité) les plus fréquents sont : douleurs abdominales (49,4 %), irritation de la gorge (40,7 %), prurit (33,7 %), nausées (33,2 %), vomissements (28,5 %), urticaire (28,5 %), prurit buccal (26,0 %), gêne abdominale (22,9 %) et douleur abdominale haute (22,8 %).

L'incidence des effets indésirables était plus élevée pendant la phase d'augmentation de la dose (85,7 %) que pendant la phase de traitement initial à doses croissantes (45,1 %) et d'entretien (57,7 %). Le délai médian entre l'administration de PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) dans une structure médicale et l'apparition du premier symptôme était de 4 à 8 minutes.

Le délai médian entre l'apparition du premier symptôme et la résolution du dernier symptôme était de 15 à 30 minutes. Au total, 10,5 % des sujets ont arrêté le traitement par le médicament expérimental en raison d'un ou plusieurs effets indésirables.

Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement étaient : douleurs abdominales (3,8 %), vomissements (2,5 %), nausées (1,9 %) et réaction allergique systémique (1,6 %), y compris anaphylaxie. »

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) dans le traitement de l'allergie à l'arachide confirmée chez les patients âgés de 4 à 17 ans repose principalement sur les résultats de deux études de phase III (ARC003 et ARC010), multicentriques, en double aveugle ayant évalué l'efficacité de PALFORZIA versus placebo dans le traitement de l'allergie à l'arachide confirmée chez les patients âgés de 4 à 17 ans. Ces deux études ont été de méthodologie similaire. L'étude ARC003 « PALISADE » pouvait inclure des patients âgés de 18 ans à 55 ans.

Ces deux études d'une durée de traitement d'environ un an ont été prolongées en ouvert permettant un suivi avec une durée médiane supplémentaire de 6 mois (études ARC004 et ARC011).

► Efficacité (dont la qualité de vie)

L'étude ARC003 a randomisé 499 patients et l'étude ARC010 175 patients dans 2 groupes (PALFORZIA et placebo). L'âge médian des patients était de 9 ans dans l'étude ARC003 et 8 ans dans l'étude ARC010.

Le critère de jugement principal de ces deux études a été le pourcentage de patients âgés de 4 à 17 ans qui tolèrent une dose unique maximale d'au moins 1000 mg (2043 mg cumulée) de protéine d'arachide avec seulement des protéines d'arachide avec seulement des symptômes allergiques légers au plus lors du test DBPCFC de sortie d'étude à 1 an.

Dans les deux études, ce pourcentage a été supérieur dans le groupe PALFORZIA par rapport au groupe placebo :

- étude 003 : 50,3% (IC_{95%} [45,2 ; 55,3]) versus 2,4% (IC_{95%} [0,8 ; 6,9]) (p < 0,0001)
- étude 010 : 58,3% (IC_{95%} [49,4 ; 66,8]) versus 2,3% (IC_{95%} [0,1 ; 12,3]) (p < 0,0001)

Les résultats dans le groupe PALFORZIA ont été supérieurs à ceux du groupe placebo sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés dans les deux études, à savoir sur :

- le pourcentage de patients âgés de 4 à 17 ans qui tolèrent une dose de 600 mg (1043 mg cumulée) de protéines d'arachide avec seulement des symptômes allergiques légers au plus lors du test DBPCFC de sortie avec une différence intergroupe de 63,5% (IC_{95%} [53,0 ; 73,3] p<0,0001) et de 58,9% (IC_{95%} [44,2 ; 69,3] p<0,0001) en faveur de PALFORZIA
- le pourcentage de patients âgés de 4 à 17 ans qui tolèrent une dose de 300 mg (443 mg cumulée) de protéines d'arachide avec seulement des symptômes allergiques légers au plus lors du test DBPCFC de sortie avec une différence intergroupe de de 68,5% (IC_{95%} [58,6 ; 78,5] p<0,0001) et de 57,2% (IC_{95%} [41,2 ; 69,1] p<0,0001) en faveur de PALFORZIA.
- la gravité maximale des symptômes des patients âgés de 4 à 17 ans lors du test DBPCFC de sortie avec une différence intergroupe de 35,2% sur l'absence de réaction, 3,8% sur les réaction légères, 33,6% sur les réactions modérées et 5,4% sur les réactions sévères, p<0,0001 dans l'étude PALISADE et de 35,6% sur l'absence de réaction, 3,9% sur les réaction légères, 28,3% sur les réactions modérées et 11,9% sur les réactions sévères, p<0,0001 dans l'étude ARTEMIS en faveur de PALFORZIA

► Tolérance

Dans les études ARC003 et ARC010, les pourcentages ont été similaires entre les groupes PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) et placebo concernant :

- les événements indésirables : respectivement 98,7% versus 95,2% et 98,5% versus 97,7% ;
- les EI graves : respectivement 2,2% versus 0,8% et 9,1% versus 2,3% ;
- les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement : respectivement 11,6% versus 1,6% et 0,84,7% versus 4,7%.

Les EI les plus fréquemment rapportés étaient des douleurs abdominales (52,2% versus 24,2% et 66,7% versus 44,2%), vomissements (41,4% versus 24,2% et 40,2% versus 23,3% et nausées (39,2% versus 23,4% et 43,9% versus 25,6%).

Dans l'étude ARC007, étude de phase III de tolérance, 505 patients ont été inclus et traités pendant une durée médiane de 5,57 mois. Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI a été de 99,7% dont 12,2% ayant entraîné l'arrêt du traitement. Dans cette étude, le profil de tolérance de PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) est similaire à celui observé dans les 2 études ARC003 et ARC010.

Les données de tolérance issues des deux études de suivi en ouvert des études ARC003 et ARC007 ayant inclus un total de 593 patients ayant participé aux études ARC004 et ARC010 avec une durée médiane de traitement d'environ 6 mois, ont rapporté des EI similaires aux études randomisées. Dans chacune des études de suivi, les EI ont été principalement des vomissements (18% et 16,1%), des douleurs abdominales (15,1% et 14%) et des nausées (8,8% et 12,4%).

► Discussion

L'efficacité de PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) a été démontrée versus placebo au cours de deux études (ARC003 et ARC010) sur le pourcentage de patients âgés de 4 à 17 ans qui tolèrent une dose unique maximale d'au moins 1 000 mg (2 043 mg cumulée) de protéines d'arachide avec seulement des symptômes allergiques légers au plus lors du test DBPCFC de sortie d'étude (critère de jugement principal).

Ce pourcentage était de 50,3% et 58,3% dans les groupes PALFORZIA et de 2,3% à 2,4% dans les groupes placebo, soit une différence de 47,8% ou 56,0%.

La Commission considère ce critère de jugement comme acceptable néanmoins l'évaluation du recours à un traitement d'urgence ou de fond dans les deux groupes aurait été un critère plus pertinent afin d'évaluer l'efficacité de ce médicament de façon robuste.

La Commission regrette de plus l'absence de données robustes en ce qui concerne la qualité de vie, or celle-ci est impactée par l'allergie aux arachides et représente un critère cliniquement pertinent.

Seuls 26 patients ont été suivis, en ouvert, pendant un maximum de 2 ans. Or le traitement par immunothérapie nécessite un traitement de longue durée (au moins 3 ans). Par conséquent, aucune recommandation ne peut être faite sur la durée du traitement au-delà de 12 mois. L'effet de l'arrêt du traitement sur le maintien de l'efficacité clinique n'a pas été évalué.

Enfin, le profil de tolérance de PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) se caractérise principalement par des réactions légères à modérées et transitoires de type allergique, toutefois, des risques de réactions anaphylactiques sévères peuvent survenir, nécessitant une surveillance médicale lors de la première administration et lors de l'augmentation de doses.

Au total, la Commission souligne que l'intérêt de ce traitement doit être pesé au regard :

- de la survenue plus fréquente et attendue de réactions anaphylactiques majoritairement légères à modérées, inhérentes au mode d'action du médicament ;
- d'une efficacité démontrée à court terme au prix d'une observance quotidienne et d'une information des patients optimisée par les conditions de l'étude,
- d'une incertitude concernant le maintien de l'efficacité en cas d'arrêt du traitement.

Compte tenu de ces éléments et des limites de transposabilité des résultats (absence de qualité de vie et absence de données à long terme), l'impact supplémentaire PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) a été partiellement démontré sur la morbidité, en l'absence de donnée robuste sur le traitement au recours d'urgence, mais pas sur la mortalité. L'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*), en association au régime d'éviction de l'arachide apporte une réponse seulement partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.5 Programme d'études

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
ARC005	Etude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo évaluant l'efficacité de PALFORZIA chez des enfants de moins de 4 ans allergiques à l'arachide.	2 ^{ème} semestre 2023
ARC008	Etude de suivi en ouvert de 596 patients ayant participé aux différentes études ARC002, ARC004, ARC007, ARC010, ARC011 évaluant la tolérance à long terme de PALFORZIA.	Résultats préliminaires en 2024

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Il est recommandé de mettre en place, chaque fois que cela est possible, une éviction allergénique ciblée pour un patient donné, et particulièrement chez l'enfant (accord professionnel).

Pour le traitement médicamenteux, un traitement symptomatique est mis en place avec notamment l'utilisation de β 2 mimétiques en cas d'atteinte des voies aériennes supérieures).

Aucune immunothérapie ne peut être démarrée en l'absence de diagnostic précis de sensibilisation allergénique et de poids de cette sensibilisation dans les symptômes du patient (accord professionnel).

Pour le traitement symptomatique des réactions allergiques sévères lors d'expositions accidentelles à l'allergène, l'adrénaline doit être administrée en situation d'urgence.

Place de PALFORZIA dans la stratégie thérapeutique :

PALFORZIA est une option thérapeutique dans le traitement de l'allergie à l'arachide chez les patients âgés de 4 à 17 ans en association à un régime d'éviction à l'arachide.

La Commission souligne que l'intérêt de ce traitement doit être pesé au regard :

- de la survenue plus fréquente de réactions anaphylactiques majoritairement légères à modérées, inhérentes au mode d'action du médicament,
- d'une efficacité démontrée à court terme au prix d'une observance quotidienne et d'une information des patients optimisée par les conditions de l'étude,
- d'une incertitude concernant le maintien de l'efficacité en cas d'arrêt du traitement.

PALFORZIA (poudre de graine d'*arachis hypogaea*) doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des allergies. Le prescripteur doit informer le patient de l'importance de l'observance et doit mettre en place un suivi rapproché afin de garantir une participation motivée du patient.

Le traitement de la phase initiale à doses croissantes et la première dose de chaque nouveau palier d'augmentation de dose doivent être administrés dans un établissement de santé disposant des équipements nécessaires pour prendre en charge d'éventuelles réactions allergiques sévères.

Le patient doit avoir en permanence à disposition de l'adrénaline (épinéphrine) auto-injectable.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les allergies à l'arachide sont des affections qui peuvent engager le pronostic vital et dégrader la qualité de vie.
- ▶ La spécialité PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) est un médicament à visée préventive.
- ▶ Au regard des données des études ayant démontré une efficacité sur un critère de pertinence acceptable à court terme par rapport à l'éviction alimentaire, avec une survenue plus fréquente mais attendue de réactions anaphylactiques inhérentes au mode d'action du médicament, et malgré l'incertitude concernant le maintien de l'efficacité en cas d'arrêt du traitement, le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.
- ▶ Cette spécialité est une option thérapeutique dans le traitement de l'allergie à l'arachide chez les patients âgés de 4 à 17 ans en association à un régime d'éviction à l'arachide.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la sévérité des symptômes de l'allergie à l'arachide et du risque de réactions anaphylactiques,
- de la prévalence de ces affections
- du besoin médical partiellement couvert,
- mais au regard de la réponse supplémentaire partielle au besoin identifié, en association au régime d'éviction prophylactique, avec :
 - un impact supplémentaire partiellement démontré sur la morbidité, en l'absence de donnée robuste sur le traitement au recours d'urgence, mais pas sur la mortalité, dans un contexte d'incertitude sur le maintien de l'efficacité en cas d'arrêt du traitement,
 - l'absence d'impact supplémentaire sur la qualité de vie faute de données robustes, étant à souligner la survenue de réactions anaphylactiques plus fréquente, bien qu'attendue, que sous éviction bien conduite,
- et de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins faute de données, PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PALFORZIA (poudre de graines d'*arachis hypogaea*) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la qualité de la démonstration (deux études comparatives versus placebo, randomisées, en double aveugle) de la supériorité de PALFORZIA par rapport au placebo, sur le pourcentage de patients âgés de 4 à 17 ans qui tolèrent une dose unique maximale d'au moins 1 000 mg (2 043 mg cumulée incluant la période de titration) de protéines d'arachide avec seulement des symptômes allergiques légers au plus lors du test DBPCFC de sortie d'étude (critère de jugement principal) ;
- la quantité d'effet observée en faveur de PALFORZIA versus placebo sur le critère de jugement principal (50,3% versus 2,4% dans une étude, et 58,3% versus 2,3% dans une autre étude) ;
- du profil de tolérance de PALFORZIA, notamment évalué dans une étude contrôlée versus placebo, qui se caractérise principalement par des réactions locales de type allergique, légères à modérées et transitoires, bien que marqué par des réactions anaphylactiques plus fréquentes et attendues puisque liées au principe d'action de ce médicament,

mais au regard :

- du risque de réaction anaphylactique sévère qui conduit à l'administration de PALFORZIA :
 - o sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des allergies,
 - o pour chaque nouveau palier d'augmentation de dose dans un établissement de santé disposant des équipements nécessaires pour prendre en charge d'éventuelles réactions allergiques sévères ;
- de l'absence de données robustes de qualité de vie dans une affection qui a un fort impact sur celle-ci ;
- de l'absence de données d'efficacité robustes au-delà de 12 mois ;
- de l'absence de données robustes sur le recours au traitement fond d'urgence;

la Commission considère que PALFORZIA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'allergie à l'arachide confirmée chez les patients âgés de 4 à 17 ans.

09.3 Population cible

La population cible de PALFORZIA correspond au nombre de patients âgés de 4 à 17 ans ayant une allergie à l'arachide confirmée. En France métropolitaine, la population âgée de 4 à 17 ans est estimée à 11,52 millions selon les données INSEE 2020⁶. La prévalence de l'allergie à l'arachide chez les enfants est d'environ 0,52% en France⁷ soit 59 900 patients.

La part des patients qui bénéficieront d'une continuité de traitement à l'âge ne peut pas être précisée en l'absence de données.

Par conséquent, la population cible de PALFORZIA est estimée à environ 59 900 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁶ Insee, estimations de population (mis à jour au 1^{er} janvier 2020), disponible en ligne : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926>

⁷ Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Prevalence of peanut sensitization in a population of 4,737 subjects--an Allergo-Vigilance Network enquiry carried out in 2002. European annals of allergy and clinical immunology. 2005;37(2):54-7

► Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude ARC008, étude de suivi en ouvert évaluant la tolérance à long terme de PALFORZIA dont les résultats préliminaires sont attendus en 2024.

► Autres demandes

La Commission insiste sur la nécessité d'assurer la disponibilité en continu de ce traitement au regard des incertitudes sur l'arrêt de celui-ci, impliquant pour cela une gestion appropriée des stocks permettant d'éviter toute rupture.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 20/05/2021 Date d'examen : 13/10/2021 Date d'adoption : 27/10/2021 Date d'audition du laboratoire : 15/12/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Asthme & Allergies Association Française pour la Prévention des Allergies (AFPRAL)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>PALFORZIA 0,5/1 mg, poudre orale en gélules à ouvrir</u> Boîte de 13 gélules, 2 de 0,5 mg + 11 de 1 mg (CIP : 3400955091993) <u>PALFORZIA 1 mg, poudre orale en gélules à ouvrir</u> Boîte de 48 gélules, (CIP : 3400955081890) <u>PALFORZIA 1 mg, poudre orale en gélules à ouvrir</u> Boîte de 96 gélules, (CIP : 34009 550 819 0 6) <u>PALFORZIA 1 mg/ 10 mg, poudre orale en gélules à ouvrir</u> Boîte de 48 gélules, 32 de 1 mg + 16 de 10 mg, (CIP : 34009 550 819 1 3) <u>PALFORZIA 20 mg, poudre orale en gélules à ouvrir</u> Boîte de 16 gélules, (CIP : 34009 550 819 3 7) <u>PALFORZIA 20 mg, poudre orale en gélules à ouvrir</u> Boîte de 32 gélules, (CIP : 34009 550 819 4 4) <u>PALFORZIA 20 mg, poudre orale en gélules à ouvrir</u> Boîte de 64 gélules, (CIP : 34009 550 819 5 1) <u>PALFORZIA 20 mg/ 100 mg, poudre orale en gélules à ouvrir</u> Boîte de 32 gélules, 16 de 20 mg + 16 de 100 mg, (CIP : 34009 550 819 6 8) <u>PALFORZIA 20 mg/ 100 mg, poudre orale en gélules à ouvrir</u> Boîte de 64 gélules, 48 de 20 mg + 16 de 100 mg, (CIP : 34009 550 819 7 5) <u>PALFORZIA 20 mg/ 100 mg, poudre orale en gélules à ouvrir</u> Boîte de 64 gélules, 32 de 20 mg + 32 de 100 mg, (CIP : 34009 550 819 8 2) <u>PALFORZIA 100 mg, poudre orale en gélules à ouvrir</u> Boîte de 32 gélules, (CIP : 34009 550 819 9 9) <u>PALFORZIA 300 mg, poudre orale en sachet</u> Boîte de 15 sachets (CIP : 34009 550 820 1 9) <u>PALFORZIA 300 mg, poudre orale en sachet</u> Boîte de 30 sachets (CIP : 34009 302 296 6 8)
Demandeur	AIMMUNE THERAPEUTICS IRELAND LIMITED
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 17/12/2020
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

Code ATC	V01AA08
----------	---------

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

ANNEXES

Tableau 6 : Résultats de qualité de vie échelle FAQLQ (étude ARC003)

	Score total à l'inclusion		Score total à la sortie		Différence entre l'inclusion et la sortie		Moyenne des moindres carrés de changement par rapport à l'inclusion (IC _{95%})
	n	Moyenne (ET)	n	Moyenne (ET)	n	Moyenne (ET)	
Age 8-12 (Auto-évaluation)							
Palforzia (N=160)	146	4,22 (1,300)	113	3,76 (1,304)	105	-0,42 (1,139)	-0,45 (-0,65,-0,25)
Placebo (N=58)	56	4,40 (1,411)	51	4,15 (1,338)	50	-0,22 (1,231)	-0,17 (-0,46, 0,12)
Age 13-17 (Auto-évaluation)							
Palforzia (N=95)	86	4,66 (1,173)	70	4,22 (1,175)	65	-0,44 (0,915)	-0,43 (-0,64,-0,22)
Placebo (N=29)	29	4,41 (1,041)	23	4,20 (1,045)	23	-0,32 (0,967)	-0,35 (-0,71, 0,01)
Age 4-12 (Formulaire parent)							
Palforzia (N=277)	249	3,86 (1,364)	213	3,77 (1,393)	194	-0,03 (1,090)	-0,04 (-0,19, 0,11)
Placebo (N=95)	87	4,04 (1,453)	87	3,93 (1,412)	83	-0,08 (1,333)	-0,05 (-0,28, 0,19)
Age 13-17 (Formulaire parent)							
Palforzia (N=95)	79	4,55 (1,202)	70	4,34 (1,106)	60	-0,13 (0,865)	-0,10 (-0,31, 0,10)
Placebo (N=29)	27	4,11 (1,221)	23	4,33 (1,226)	21	0,22 (0,924)	0,13 (-0,22, 0,49)

Tableau 7 : Résultats de qualité de vie échelle FAQLQ (étude ARC010)

	Score total à l'inclusion		Score total à la sortie		Différence entre l'inclusion et la sortie		Moyenne des moindres carrés de changement par rapport à l'inclusion (IC _{95%})
	n	Moyenne (ET)	n	Moyenne (ET)	n	Moyenne (ET)	
Age 8-12 (Auto-évaluation)							
Palforzia (N=46)	43	4,06 (1,242)	29	3,36 (1,375)	27	-0,69 (1,269)	-0,64 (-1,20 ; -0,07)
Placebo (N=17)	15	4,03 (1,611)	15	4,43 (1,443)	13	0,54 (0,914)	0,45 (-0,26 ; 1,16)
Age 13-17 (Auto-évaluation)							
Palforzia (N=29)	28	4,84 (1,210)	18	4,71 (0,927)	17	-0,53 (0,607)	-0,19 (-0,62 ; 0,24)
Placebo (N=12)	12	4,49 (1,233)	11	4,13 (1,450)	11	-0,25 (0,748)	-0,05 (-0,51, 0,41)
Age 4-6 (Formulaire parent)							
Palforzia (N=45)	43	3,29 (1,490)	40	3,13 (1,259)	38	-0,21 (1,150)	-0,19 (-0,58 ; 0,20)
Placebo (N=13)	13	3,60 (1,287)	9	3,73 (1,479)	9	0,07 (1,241)	0,11 (-0,60 ; 0,83)

	Score total à l'inclusion		Score total à la sortie		Différence entre l'inclusion et la sortie		Moyenne des moindres carrés de changement par rapport à l'inclusion (IC _{95%})
	n	Moyenne (ET)	n	Moyenne (ET)	n	Moyenne (ET)	
Age 7-12 (Formulaire parent)							
Palforzia (N=58)	58	3,53 (1,596)	41	3,27 (1,481)	41	-0,29 (1,135)	-0,30 (-0,69 ; 0,08)
Placebo (N=18)	18	3,35 (1,100)	15	3,40 (1,290)	15	-0,04 (1,096)	-0,21 (-0,80, 0,37)
Age 13-17 (Formulaire parent)							
Palforzia (N=29)	27	4,50 (0,997)	17	4,29 (0,744)	16	-0,50 (0,755)	-0,39 (-0,85 ; 0,07)
Placebo (N=12)	12	4,51 (1,146)	11	4,32 (1,135)	11	-0,13 (0,710)	-0,07 (-0,57 ; 0,43)

Tableau 8 : Résultats de qualité de vie échelle FAIM (étude ARC003)

	Score total à l'inclusion		Score total à la sortie		Différence par rapport à la ligne de base		Moyenne des moindres carrés de changement par rapport à l'inclusion (IC _{95%})
	n	Moyenne (ET)	n	Moyenne (ET)	n	Moyenne (ET)	
Age 8-12 (Auto-évaluation)							
Palforzia (N=160)	157	3,59 (1,008)	112	3,17 (0,859)	109	-0,44 (0,918)	-0,44 (-0,59 ; -0,29)
Placebo (N=58)	58	3,68 (0,972)	51	3,38 (1,021)	51	-0,21 (1,043)	-0,22 (-0,44 ; 0,00)
Age 13-17 (Auto-évaluation)							
Palforzia (N=95)	95	3,72 (0,879)	70	3,24 (0,802)	70	-0,51 (0,838)	-0,52 (-0,67 ; -0,36)
Placebo (N=29)	29	3,83 (0,830)	26	3,55 (0,697)	26	-0,30 (0,615)	-0,28 (-0,54, -0,03)
Age 4-12 (Formulaire parent)							
Palforzia (N=277)	267	4,43 (0,905)	210	4,12 (0,976)	203	-0,27 (0,950)	-0,29 (-0,40 ; -0,18)
Placebo (N=95)	90	4,52 (0,937)	82	4,42 (0,846)	78	-0,05 (0,982)	-0,01 (-0,19, 0,18)
Age 13-17 (Formulaire parent)							
Palforzia (N=95)	93	4,70 (1,027)	67	4,57 (0,938)	66	-0,22 (0,876)	-0,23 (-0,43 ; -0,02)
Placebo (N=29)	29	4,92 (0,894)	23	5,04 (1,117)	23	0,14 (1,028)	0,15 (-0,20 ; 0,49)

Tableau 9 : Résultats de qualité de vie échelle FAIM (étude ARC010)

	Score à l'inclusion		Score à la sortie		Différence entre l'inclusion et la sortie		Moyenne des moindres carrés de changement par rapport à l'inclusion (IC _{95%})
	n	Moyenne (ET)	n	Moyenne (ET)	n	Moyenne (ET)	
Age 8-12 (Auto-évaluation)							
Palforzia (N=46)	39	3,44 (0,817)	25	2,85 (0,503)	21	-0,52 (0,874)	-0,26 (-0,67 ; 0,15)
Placebo (N=17)	15	3,40 (0,766)	15	3,30 (1,095)	13	0,06 (1,071)	0,18 (-0,23 ; 0,60)
Age 13-17 (Auto-évaluation)							
Palforzia (N=29)	26	4,00 (1,026)	15	3,47 (0,980)	14	-0,52 (0,784)	-0,32 (-0,85 ; 0,21)
Placebo (N=12)	12	3,28 (1,106)	8	3,44 (0,756)	8	0,19 (0,573)	-0,07 (-0,64 ; 0,50)
Age 4-12 (Formulaire parent)							
Palforzia (N=103)	88	4,17 (1,066)	56	3,70 (0,883)	48	-0,44 (1,052)	-0,47 (-0,79 ; -0,15)
Placebo (N=31)	30	4,43 (0,889)	18	4,26 (0,961)	17	-0,15 (0,931)	0,11 (-0,32 ; 0,54)
Age 13-17 (Formulaire parent)							
Palforzia (N=29)	26	4,80 (0,962)	13	4,48 (0,892)	12	-0,42 (0,828)	-0,40 (-0,92 ; 0,13)
Placebo (N=12)	12	4,44 (0,936)	9	4,44 (1,081)	9	0,00 (0,650)	-0,09 (-0,64 ; 0,47)