



RÉSULTATS DE L'ÉTUDE CLINIQUE

Étude visant à connaître les effets du palovarotène chez les personnes atteintes de fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP)

Les résultats de cette étude suggèrent qu'une dose plus élevée et un traitement à long terme par palovarotène doivent être envisagés pour traiter la FOP.

Les résultats présentés dans ce résumé proviennent d'une étude clinique. D'autres études cliniques peuvent produire des résultats différents.

Quelle était la nature de l'étude ?

Le palovarotène est développé pour traiter un trouble appelé fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP), dans lequel les tissus mous comme les muscles et les ligaments sont remplacés par l'os. Les personnes atteintes de FOP peuvent présenter des gonflements douloureux appelés **poussées**, qui entraînent souvent la formation d'un nouvel os dans les tissus mous. Cela peut entraîner une incapacité physique au fil du temps.

Le palovarotène agit en bloquant certains signaux chimiques qui provoquent la formation osseuse.

L'objectif de cette étude était de déterminer si le palovarotène est sûr et efficace pour réduire la formation osseuse dans les tissus mous des patients atteints de FOP.

L'étude a eu lieu entre octobre 2014 et septembre 2022 dans 8 centres d'étude à travers le monde.

Il s'agissait d'une étude « en ouvert », ce qui signifie que les chercheurs et les patients savaient ce que ces derniers recevaient.

Cette étude est divisée en 3 parties :

La **Partie A** incluait des patients (adultes et enfants) atteints de FOP provenant d'une étude précédente (PVO-1A-201) qui ont été observés pendant un an.

Pendant la Partie A, chaque patient pouvait recevoir un traitement par palovarotène pendant un maximum de deux nouvelles poussées distinctes.

La **Partie B** comprenait des patients de la Partie A et de nouveaux patients adultes atteints de FOP. Ils ont été traités et suivis pendant 2 ans.

Les patients adultes ont reçu un traitement à faible dose à long terme (chronique) de palovarotène tout au long de la Partie B. Si une poussée survenait chez un patient, celui-ci recevait une dose plus élevée (traitement contre les poussées). Une fois la poussée résolue, le traitement chronique a été repris.

Les patients pédiatriques ont tous reçu un traitement contre les poussées ajusté en fonction de leur poids. Ils n'ont pas reçu le traitement chronique.


La **Partie C** comprenait les patients de la Partie B. Aucun nouveau patient atteint de FOP n'a été inclus dans la Partie C. Les patients ont été traités et suivis pendant 4 ans.

Tous les patients, y compris les enfants, ont reçu un traitement chronique. En cas de poussée, un traitement contre les poussées a été administré. Une fois la poussée résolue, le traitement chronique a été poursuivi.

La dose a été réduite si le patient présentait des effets secondaires.

Quels traitements ont été utilisés ?

Les gélules de palovarotène ont été administrées par voie orale selon la dose indiquée et aux moments suivants

PARTIE A	PARTIE B ET PARTIE C
Traitement des poussées 10 mg par jour pendant 2 semaines, puis 5 mg par jour pendant 4 semaines. 	Traitement chronique* 5 mg/jour. Traitement des poussées 20 mg par jour pendant 4 semaines, puis 10 mg par jour pendant 8 semaines.

* Les patients pédiatriques n'ont pas reçu de traitement chronique dans la Partie B.

Qui a participé à cette étude ?

Les patients étaient éligibles pour participer à l'étude s'ils :



- avaient terminé l'étude précédente « PVO-1A-201 » ou étaient des adultes porteurs d'un gène qui cause la FOP,
- avaient présenté des poussées de FOP, et
- avaient entre 6 et 65 ans.

Les patients n'étaient pas éligibles pour participer à l'étude s'ils :



- pesaient moins de 20 kg,
- avaient pris tout médicament interférant avec le palovarotène, ou
- s'ils avaient un problème de santé qui les rendaient inéligibles à l'étude selon le médecin de l'étude.



Nombre de patients



Âge moyen (ans)



Hommes (%)



Femmes (%)

	Nombre de patients	Âge moyen (ans)	Hommes (%)	Femmes (%)
Partie A	40	22	18 (45 %)	22 (55 %)
Partie B	54	21	23 (43 %)	31 (57 %)
Partie C	48	21	23 (48 %)	25 (52 %)

Qu'ont appris les chercheurs de l'étude ?

Dans cette étude, les chercheurs ont découvert que :

- le pourcentage de poussées qui n'ont pas formé d'os a augmenté après 12 semaines de traitement, et
- que la quantité (le volume) de nouvelle formation osseuse par an a diminué après le traitement.

Quel pourcentage de poussées n'a pas formé d'os dans les tissus mous après 12 semaines de traitement ?

Les chercheurs ont compté le nombre de poussées qui n'ont pas formé de nouvel os dans les tissus mous. Ils ont comparé les pourcentages de poussées qui ont formé un nouvel os au début de l'étude et après 12 semaines de traitement par palovarotène.

64 % des poussées dans la Partie A et 73 % des poussées dans la Partie B n'ont pas formé d'os dans les tissus mous après 12 semaines de traitement.

Quelle était la quantité de nouvelle formation osseuse à la Semaine 6 et à la Semaine 12 du traitement dans la Partie A ?

La quantité moyenne de nouvelle formation osseuse était de 1 735 mm³ à la Semaine 6 et de 2 310 mm³ à la Semaine 12 de traitement dans la Partie A.

Quelle était la quantité de nouvelle formation osseuse à la Semaine 12 dans la Partie B ?

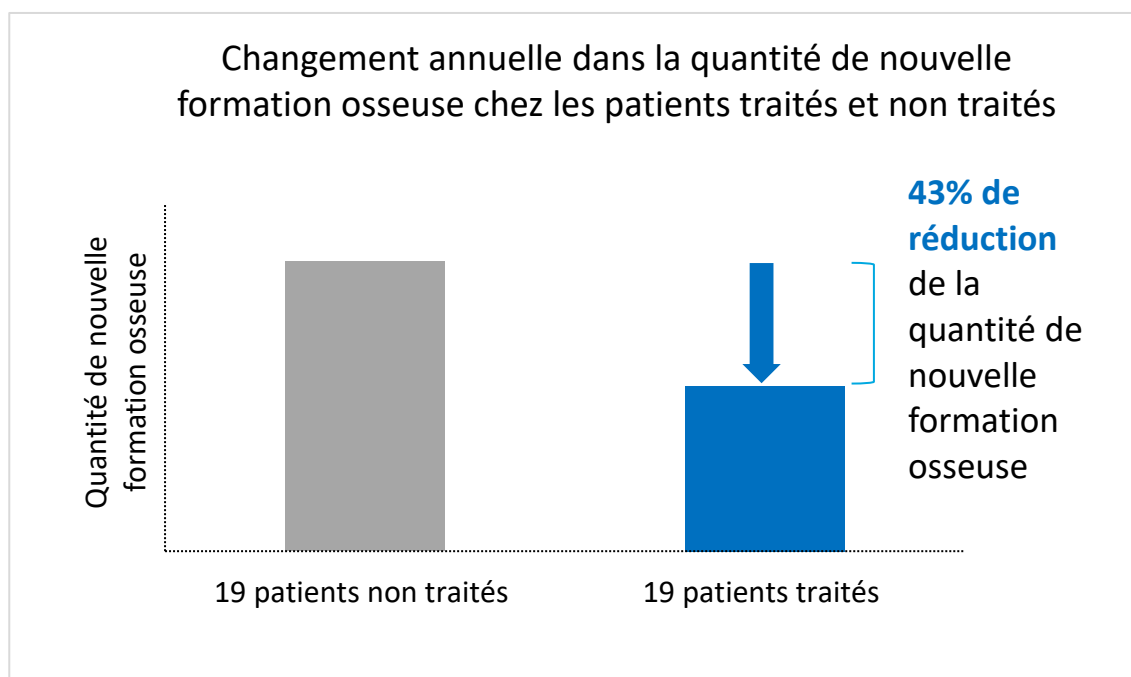
La quantité moyenne de nouvelle formation osseuse était de 4 818 mm³ à la Semaine 12 de traitement dans la Partie B.

Quel a été le changement annuel dans la quantité de nouvelle formation osseuse dans les tissus mous chez les patients qui ont pris du palovarotène par rapport à ceux qui n'en ont pas pris ?

Dans la Partie C, les chercheurs ont mesuré la quantité de nouvelle formation osseuse par an dans l'ensemble du corps (sauf la tête) chez les patients qui ont été traités et l'ont comparée à celle observée chez ceux qui n'ont pas été traités. Les chercheurs ont comparé les résultats de 19 patients traités dans le cadre de cette étude avec ceux de 19 patients non traités dans le cadre d'une étude antérieure menée par Ipsen.

La quantité moyenne de nouvelle formation osseuse dans les tissus mous par an était de 16 120 mm³ chez les patients ayant pris du palovarotène et de 28 428 mm³ chez

ceux n'en ayant pas pris. La différence moyenne était de 12 308 mm³, soit 43 % plus faible, chez les patients traités par palovarotène.



Comment les patients se sont-ils sentis pendant le traitement ?

Au cours des études cliniques, les patients ont été invités à signaler s'ils ne se sentaient pas bien, s'ils subissaient un quelconque événement médical ou s'ils remarquaient quelque chose de différent dans leur corps. On appelle cela des « effets contraires ». Les chercheurs ont consigné tous les effets contraires signalés par les patients, quelle qu'en soit la cause.

Si le médecin de l'étude pense qu'un effet contraire peut être lié au traitement à l'étude, on parle « d'effet secondaire » ou « d'événement indésirable lié au traitement ». Un événement indésirable ou un effet secondaire est considéré comme « grave » lorsqu'il met en jeu le pronostic vital, cause des problèmes durables ou entraîne une hospitalisation.

- Les événements indésirables *mettant en jeu le pronostic vital*, entraînant des problèmes durables ou nécessitant qu'un patient se rende à l'hôpital sont considérés comme graves.
- 8 patients de cette étude ont présenté des effets secondaires graves.

Dans la Partie A, aucun patient n'a présenté d'effet secondaire grave.

Dans la Partie B, 2 patients sur 54 n'ont pas reçu le traitement à l'étude. Par conséquent, des effets secondaires ont été signalés pour 52 patients.

2 patients sur 52 ont présenté des effets secondaires graves dans la Partie B. Un patient a présenté une **lésion des os de l'articulation de la cheville** (fracture de la cheville) et un autre a présenté une **aggravation des poussées*** (aggravation du trouble).

Dans la Partie C, 2 des 48 patients n'ont pas reçu le traitement à l'étude. Par conséquent, des effets secondaires ont été signalés pour 46 patients.

6 patients sur 46 ont présenté des effets secondaires graves dans la Partie C. Les effets secondaires graves suivants ont été présentés par un ou plusieurs patients :




- **Réponse extrême à une infection** (septicémie à staphylocoques)
- **Diarrhée**
- **Fermeture précoce du cartilage de croissance** (arthrodèse prématurée épiphysaire)
- **Crises** (convulsions)
- **Infection de l'estomac et des intestins** (gastro-entérite)
- **Infection des poumons** (pneumonie bactérienne)
- **Douleur dans la partie inférieure des jambes ou les mains** (douleur dans les extrémités)
- **Infection cutanée** (cellulite)
- **Rougeur de la peau** (érythème)
- **Œdème dans la partie inférieure des jambes ou les mains** (gonflement périphérique)
- **Vomissements**
- **Aggravation des poussées*** (Aggravation du trouble)

* Poussées ne répondant pas au trouble à traiter par palovarotène.

Tous les effets secondaires signalés n'étaient pas graves. Les effets secondaires généraux et leurs nombres sont les suivants :









Dans la Partie A, 18 patients sur 20 (90 %) ayant reçu un traitement contre les poussées ont présenté des effets secondaires.

Les effets secondaires les plus fréquents survenus chez plus de 25 % des patients sont indiqués dans le tableau ci-dessous. Ils sont présentés sous forme de pourcentage (%) suivi du nombre réel de patients dans le bras (par exemple, 1 sur 15 ou 7 %).

Effets secondaires	Traitement des poussées (20 patients)	
Peau sèche	75 % (15 sur 20)	
Lèvres sèches	65 % (13 sur 20)	
Démangeaisons	35 % (7 sur 20)	



Dans la Partie B, 51 patients sur 52 (98 %) ayant reçu un traitement contre les poussées ou un traitement chronique ont présenté des effets secondaires.

Les effets secondaires les plus fréquents survenus chez plus de 30 % des patients sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Effets secondaires	Poussées ou traitement chronique (52 patients)	
Peau sèche	83 % (43 sur 52)	
Lèvres sèches	62 % (32 sur 52)	
Démangeaisons	54 % (28 sur 52)	
Perte de cheveux	48 % (25 sur 52)	
Éruption cutanée	44 % (23 sur 52)	
Desquamation de la peau	42 % (22 sur 52)	
Rougeur de la peau	42 % (22 sur 52)	
Démangeaisons sur tout le corps	40 % (21 sur 52)	

Dans la Partie C, 43 patients sur 46 (93%) ayant reçu un traitement contre les poussées ou un traitement chronique ont présenté des effets secondaires.

Les effets secondaires les plus fréquents survenus chez plus de 30 % des patients sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Effets secondaires	Poussées ou traitement chronique (46 patients)	
Peau sèche	63 % (29 sur 46)	
Desquamation de la peau	33 % (15 sur 46)	

Plus d'informations

Pour en savoir plus sur cette étude, veuillez consulter le site [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) et chercher le numéro d'identification de cette étude : NCT02279095.

Pour plus d'informations sur les traitements actuellement disponibles, veuillez vous adresser à votre professionnel de santé. Si vous avez des questions à propos de cette étude, veuillez contacter le promoteur, Ipsen, au :

 clinical.trials@ipson.com

Futures recherches

Actuellement, une étude appelée PIVOINE est en cours pour continuer à s'assurer que le palovarotène est sûr et disponible pour ceux qui ont participé à l'étude décrite ici (ou à toute autre étude « parente » comme PVO-1A-301 ou étude PVO-1A-204) et qui pourraient bénéficier du traitement selon leur médecin de l'étude.

Identification de l'étude et autres informations

Titre complet de l'étude : Étude d'extension en ouvert de phase 2, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'un agoniste spécifique de RAR γ (palovarotène) dans le traitement des poussées pré-osseuses chez des patients atteints de fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP).

NUMÉROS DES ÉTUDES : Europe : 2014-002496-28 | États-Unis : NCT02279095 |

Protocole : PVO-1A-202

INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES : Les études de phase 2 peuvent prendre plusieurs mois, voire années, avant d'être terminées ; elles examinent la mesure dans laquelle un éventuel nouveau traitement est inoffensif. Certaines modifications ont été apportées pendant l'étude pour assurer la sécurité, améliorer le recrutement, faciliter

la prise des médicaments et clarifier les informations dans le protocole de l'étude (c'est-à-dire le guide de l'étude du chercheur).

Nous remercions tous les volontaires qui ont participé à cette étude. Sans leur soutien, les progrès des traitements des affections médicales ne seraient pas possibles.

Nous tenons également à remercier les personnes qui ont pris le temps de réviser ce document afin d'en faciliter la lecture par le grand public.