



RÉSULTATS DE L'ÉTUDE CLINIQUE

Étude visant à en apprendre davantage sur les effets à long terme et la sécurité d'emploi de l'odévixibat chez des enfants atteints de cholestase intra hépatique familiale progressive de types 1 et 2 (PEDFIC 2)

Dans l'ensemble, les résultats de cette étude suggèrent que le traitement à long terme par odévixibat a réduit le taux d'acides biliaires et les symptômes de démangeaisons. Aucun problème majeur de sécurité n'a été signalé avec l'odévixibat.

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

Ce résumé en langage simple a été créé par Ipsen avec l'aide d'un prestataire de services d'écriture tiers.

Quelle était la nature de l'étude ?

Cette étude a évalué les effets à long terme et la sécurité d'emploi de l'odévixibat chez des patients atteints de cholestase intra hépatique familiale progressive (CIFP), dont la plupart étaient des enfants, dans une étude appelée PEDFIC-2.

La CIFP est une maladie héréditaire rare qui provoque une maladie hépatique progressive, principalement chez les enfants. Les acides biliaires sont des substances produites par le foie et libérées dans l'intestin, où elles aident à la digestion des aliments. Les acides biliaires restants sont ensuite absorbés par l'intestin et reviennent au foie. Chez les personnes atteintes de CIFP, la libération des acides biliaires par le foie et leur circulation dans l'organisme ne fonctionnent pas normalement. Le foie continue à produire des acides biliaires, mais ils ne sont pas correctement éliminés de l'organisme. Cela entraîne une accumulation des acides biliaires dans le foie au fil du temps.

L'excès d'acides biliaires dans le foie provoque des lésions des cellules hépatiques. Cela peut empêcher le foie de fonctionner correctement et même entraîner une insuffisance hépatique. Les enfants atteints de CIFP présentent généralement un retard de croissance, des carences en vitamines et des démangeaisons intenses. Les démangeaisons peuvent être si sévères qu'elles perturbent le sommeil et affectent la qualité de vie des enfants et de leur famille. Les 3 principaux sous-types de CIFP sont le type 1, le type 2 et le type 3.

L'odévixibat est un médicament qui est approuvé pour le traitement de la CIFP dans l'Union européenne, au Royaume-Uni, au Canada, dans des pays d'Amérique latine et en Asie. Aux États-Unis, l'odévixibat est approuvé pour le traitement des démangeaisons associées à la CIFP. Lorsqu'il est pris par voie orale, l'odévixibat aide à abaisser les acides biliaires dans l'organisme en empêchant les intestins de les réabsorber. Cela signifie qu'au lieu d'être renvoyés au foie, ces acides biliaires sont éliminés par les selles. Cela réduit l'accumulation d'acides biliaires dans le foie et diminue la quantité d'acides biliaires dans la circulation sanguine.

Auparavant, le traitement de la CIFP se limitait au traitement des symptômes et à la chirurgie visant à réduire le taux d'acides biliaires. Cependant, ces traitements ne sont pas efficaces pour tout le monde, et certains patients auront besoin d'une greffe de foie.

L'objectif de cette étude était d'en apprendre davantage sur les effets à long terme de l'odévixibat sur le taux d'acides biliaires dans le sang et sur les symptômes de démangeaisons chez les patients atteints de CIFP.

L'étude a eu lieu entre septembre 2018 et décembre 2025 dans 32 centres en Europe (Belgique, France, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Pologne, Royaume-Uni), aux États-Unis, en Australie, au Canada, en Israël, en Arabie saoudite et en Turquie.

Qui a participé à cette étude ?



116

PATIENTS



64

GARÇONS



52

FILLES



MOYENNE
D'ÂGE DE
6 ANS

Les patients pouvaient participer à l'étude s'ils :

Groupe 1 :

- présentaient une CIFP de type 1 ou une CIFP de type 2, et
- avaient terminé 6 mois de traitement dans une étude précédente menée chez des enfants (A4250-005), ou s'ils s'étaient retirés prématurément de l'étude A4250-005 après 3 mois de traitement par odévixibat en raison de symptômes non gérables



Groupe 2 :

- n'avaient pas participé à l'étude A4250-005
- étaient de tout âge et présentaient tout type de CIFP
- présentaient une aggravation de la maladie avec une augmentation du taux d'acides biliaires dans le sang, selon la décision du médecin de l'étude
- avaient des antécédents de démangeaisons intenses

Les patients ou leurs aidants ont accepté de remplir un journal électronique pour y consigner le traitement quotidien et les symptômes et les questions connexes.

Les patients ne pouvaient pas participer à l'étude s'ils avaient des antécédents de certaines affections médicales ou maladies hépatiques, et



Groupe 1 :

- n'avaient pas suivi le traitement par odévixibat dans l'étude A4250-005

Groupe 2 :

- avaient fait l'objet d'une greffe de foie ou s'ils prévoyaient de recevoir une greffe de foie dans les 6 mois

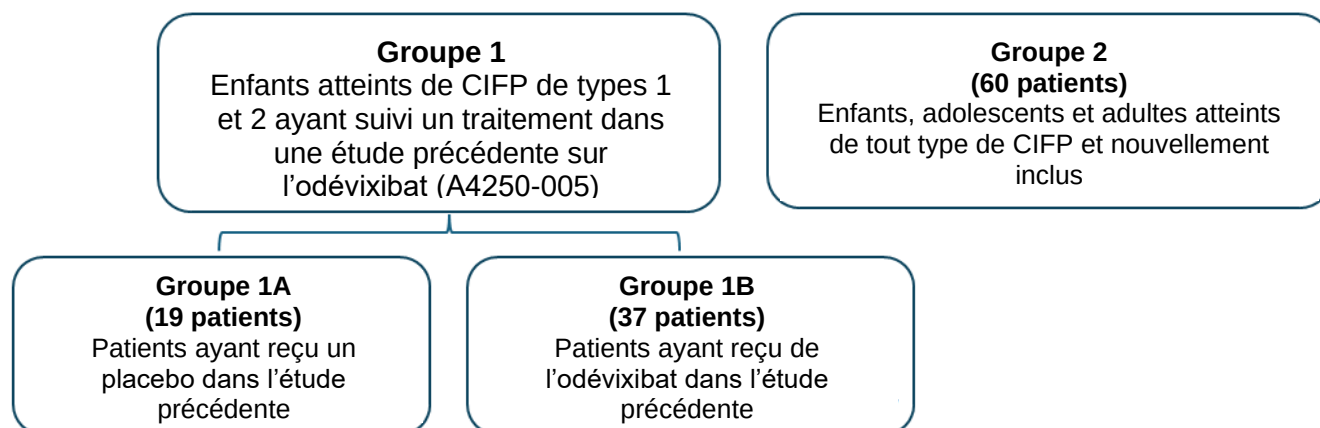
Quels traitements ont été utilisés ?

Gélules d'odévixibat à des doses de 40 µg (µg)* ou 120 µg pour chaque kilogramme (kg) de poids corporel, prises par voie orale une fois par jour.

* Certains patients du Groupe 2 ont pris de l'odévixibat 40 µg/kg pendant les 12 premières semaines de l'étude. Après 12 semaines, la dose pouvait être augmentée à 120 µg/kg selon l'évaluation du médecin de l'étude.

Il s'agissait d'une étude en ouvert, ce qui signifie que les chercheurs et les patients savaient quel traitement les patients recevaient.

- Cette étude comprenait 2 groupes : le **Groupe 1** et le **Groupe 2**.
- Le **Groupe 1** a ensuite été divisé en **Groupe 1A** et **Groupe 1B**.



Un placebo ressemble au traitement à l'étude et il est administré de la même manière, mais il ne contient aucun médicament. Les chercheurs utilisent parfois un placebo pour comprendre si les changements observés étaient dus au traitement à l'étude ou s'ils étaient dus au hasard.

Dans le cadre de cette étude, tous les patients ont pris des gélules d'odévixibat par voie orale.

L'étude était divisée en 4 parties :

Période de sélection (2 mois) : Les patients du **Groupe 1** ont été directement inclus depuis l'étude précédente (A4250-005). Pour le **Groupe 2**, les chercheurs ont vérifié si les patients pouvaient participer à cette étude.

Période de traitement (72 semaines, soit environ 1 an et demi) : Parmi les 116 patients, 111 ont commencé à prendre de l'odévixibat 120 µg/kg une fois par jour. Les 5 patients restants (tous inclus dans le Groupe 2) ont commencé à prendre de l'odévixibat 40 µg/kg une fois par jour pendant les 12 premières semaines. Les patients qui ne toléraient pas la dose de 120 µg/kg étaient autorisés à prendre 40 µg/kg d'odévixibat après évaluation des médecins de l'étude.

Le premier jour du traitement, les patients et les aidants des patients ont reçu un journal électronique. Ils ont enregistré leur traitement quotidien, les symptômes de démangeaisons et de grattage, ainsi que les profils de qualité du sommeil dans le journal électronique. Cette tâche était accomplie deux fois par jour pendant les 6 premiers mois, puis deux fois par jour pendant les

3 semaines précédant chaque visite à l'hôpital, puis jusqu'à la fin de la période de traitement de 1 an et demi.

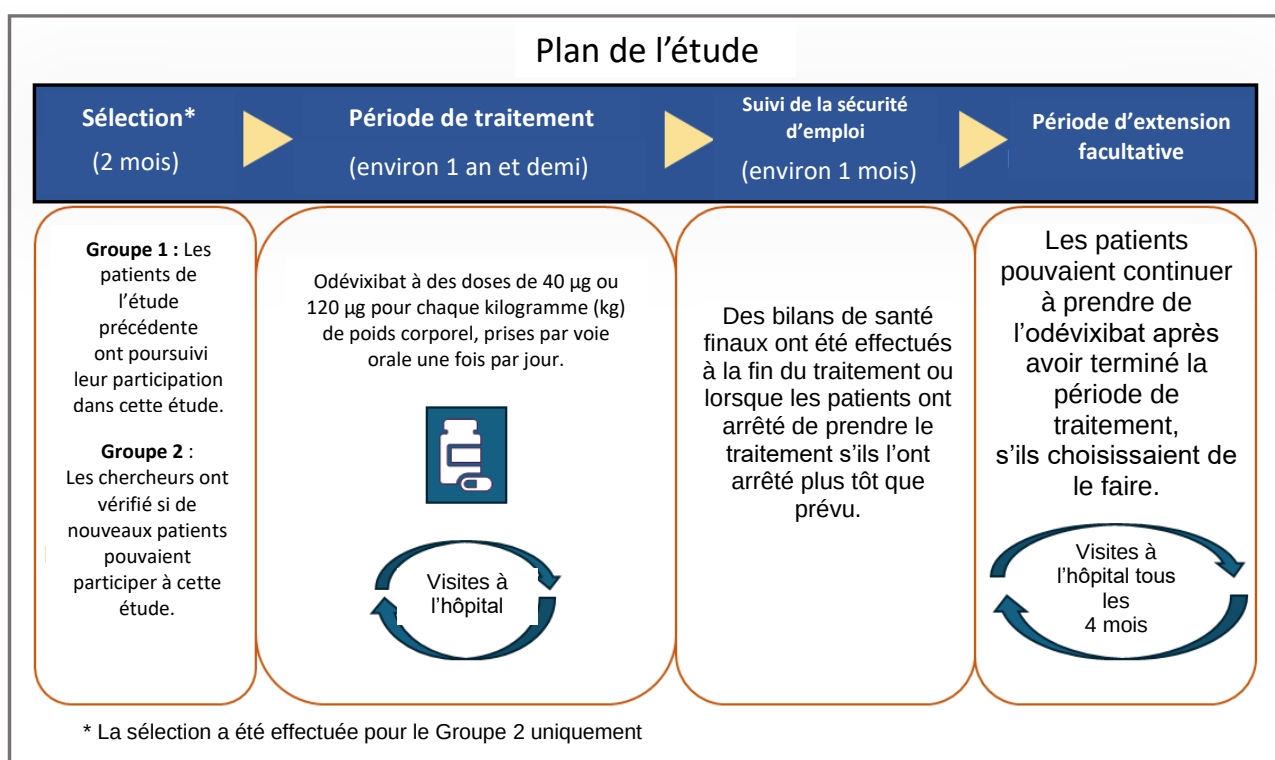
Après la première dose d'odévixibat, les patients/aidants sont revenus à l'hôpital à la Semaine 4 et à la Semaine 12, puis toutes les 10 à 12 semaines pour des bilans de santé jusqu'à la fin de la période de traitement de 1 an et demi. Les chercheurs ont communiqué avec les patients/aidants par le biais d'appels téléphoniques entre les visites pour vérifier l'état de santé des patients.

Période de suivi de la sécurité d'emploi (environ 1 mois) : Les patients ont dû se rendre à l'hôpital environ 1 mois après leur dernière dose d'odévixibat. Les patients ont eu la possibilité de poursuivre le traitement par odévixibat à la fin de la période de traitement de 1 an et demi (période d'extension du traitement), et ceux qui ont choisi de continuer n'ont pas eu à se rendre à cette visite de suivi.

L'état de santé de tous les patients a été contrôlé et évalué à la fin du traitement, même s'ils avaient arrêté le traitement prématurément.

Période d'extension du traitement facultative : Les patients qui ont choisi de poursuivre le traitement par odévixibat après la fin de la période de traitement à l'étude de 1 an et demi se sont rendus à l'hôpital tous les 4 mois pour des bilans de santé jusqu'à ce que l'odévixibat soit disponible sur le marché.

La figure ci-dessous montre le plan de l'étude :



Quels ont été les résultats de l'étude ?

Les patients ayant pris de l'odévixibat pendant 1 an et demi présentaient des taux réduits d'acides biliaires dans le sang et une amélioration des symptômes de démangeaisons.

Y a-t-il eu un changement dans le taux d'acides biliaires dans le sang des patients après environ 1 an et demi de traitement par odévixibat dans cette étude ?

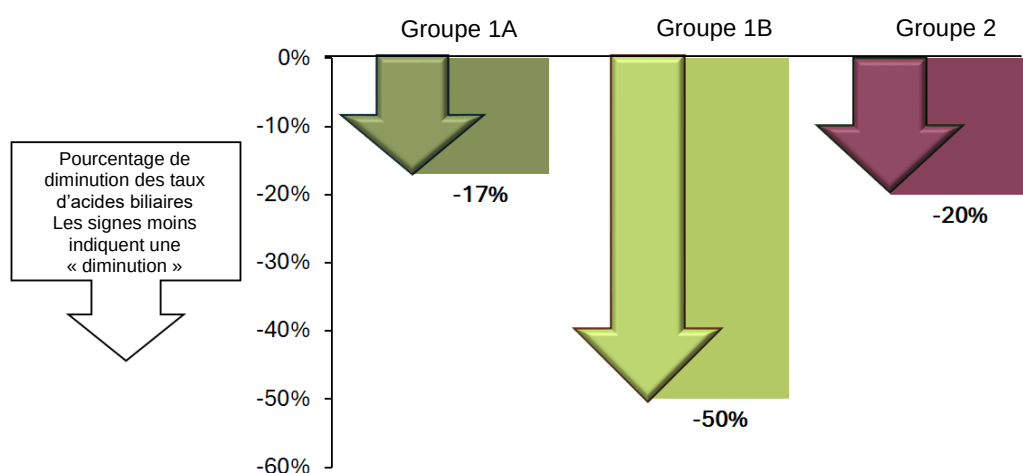
La mesure du taux d'acides biliaires dans le sang est un moyen courant de surveiller les personnes atteintes de CIFP. Des taux plus élevés d'acides biliaires indiquent généralement une aggravation de la CIFP.

Pour répondre à cette question, les résultats étaient disponibles pour 15 patients du **Groupe 1A**, 28 patients du **Groupe 1B** et 43 patients du **Groupe 2**.

- Remarque : pour les patients du **Groupe 1B** qui ont pris de l'odévixibat dans l'étude précédente A4250-005, les taux d'acides biliaires initiaux, c'est-à-dire avant tout traitement par odévixibat pendant l'étude A4250-005, ont été utilisés pour l'analyse des résultats.
- Pour les patients qui n'avaient pas reçu d'odévixibat auparavant, c'est-à-dire pour ceux du **Groupe 1A** qui ont pris un placebo dans l'étude précédente A4250-005 et ceux du **Groupe 2**, les taux d'acides biliaires initiaux de cette étude ont été utilisés pour l'analyse des résultats.

Les taux d'acides biliaires chez les patients ont diminué de 17 % en moyenne dans le **Groupe 1A**, de 50 % dans le **Groupe 1B** et de 20 % dans le **Groupe 2**. Les patients du **Groupe 1B**, qui avaient déjà pris de l'odévixibat dans l'étude précédente A4250-005, ont présenté une diminution plus importante des taux d'acides biliaires.

Variation du taux d'acides biliaires après environ 1 an et demi de traitement dans cette étude



Combien de patients ont présenté une réduction des démangeaisons et une amélioration des symptômes de grattage après environ 1 an et demi de traitement, selon les résultats rapportés par les aidants des patients ?

Pour répondre à cette question, les résultats étaient disponibles pour 12 patients du **Groupe 1A**, 26 patients du **Groupe 1B** et 31 patients du **Groupe 2**.

En moyenne, 55 % des patients du **Groupe 1A**, 39 % des patients du **Groupe 1B** et 77 % des patients du **Groupe 2** ont présenté une amélioration de la sévérité des symptômes de démangeaisons et de grattage pendant la période de traitement de 1 an et demi.

Autres résultats de l'étude :

Combien de patients ont fait l'objet d'une intervention chirurgicale pour rediriger le flux d'acides biliaires dans l'organisme ou ont fait l'objet d'une transplantation hépatique ?

Jusqu'à la fin de l'étude, 3 patients ont fait l'objet d'une intervention chirurgicale pour rediriger le flux d'acides biliaires dans l'organisme et 17 patients ont fait l'objet d'une transplantation hépatique. Un patient a fait l'objet d'une intervention chirurgicale pour rediriger à nouveau le flux d'acides biliaires avant de recevoir une greffe de foie.

Quel a été l'impact de l'odévixibat sur la croissance des patients par rapport aux mesures de croissance standard en termes de taille, de poids, d'indice de masse corporelle et de circonférence du bras à la fin de l'étude ?

Les enfants atteints de CIFP ont des difficultés à absorber les graisses, ce qui peut rendre leur croissance et leur développement plus difficiles. Dans cette étude, en moyenne, les patients de tous les groupes ont grandi et ont pris du poids à un meilleur rythme après le traitement par odévixibat, par rapport à avant le traitement.

Comment le traitement a-t-il affecté les personnes qui le prenaient ?

Au cours de l'étude, les patients et leurs aidants ont été invités à signaler tout « événement indésirable », c'est-à-dire s'ils se sont sentis mal, s'ils ont présenté un quelconque événement médical ou s'ils ont remarqué quelque chose de différent dans leur corps. Les chercheurs ont consigné tous les événements indésirables rapportés par les patients, quelle qu'en soit la cause. Par exemple, certains patients ont contracté la COVID-19, et cela a été signalé comme un événement indésirable, bien qu'elle ne soit pas liée à l'odévixibat.

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

- 2 patients ont présenté un effet secondaire grave de diarrhée.
- Aucun patient n'est décédé pendant l'étude.

Dans l'ensemble, 41 % (47 sur 116) des patients ont présenté au moins 1 effet secondaire.

Les effets secondaires les plus fréquents, qui sont survenus chez au moins 4 des 116 patients, sont présentés ci-dessous.

Les effets secondaires les plus fréquents étaient la diarrhée, des augmentations des taux de bilirubine, d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) dans le sang :

- La bilirubine est une substance jaunâtre formée par la dégradation des globules rouges. Une augmentation du taux de bilirubine dans le sang peut indiquer des problèmes au niveau du foie.
- L'ALAT et l'ASAT sont des protéines produites par le foie. Une augmentation des taux d'ALAT ou d'ASAT dans le sang peut indiquer des lésions des cellules hépatiques.

Effets secondaires	Groupe 1 (56 patients)		Groupe 2 (60 patients)	Tous 116 patients
	Groupe 1A (19 patients)	Groupe 1B (37 patients)		
Tout effet secondaire	42 % (8 patients)	46 % (17 patients)	37 % (22 patients)	41 % (47 patients)
Diarrhée	0	11 % (4 patients)	17 % (10 patients)	12 % (14 patients)
Augmentation du taux de bilirubine	11 % (2 patients)	16 % (6 patients)	10 % (6 patients)	12 % (14 patients)
Augmentation du taux d'ALAT	11 % (2 patients)	3 % (1 patient)	7 % (4 patients)	6 % (7 patients)
Augmentation du taux d'ASAT	5 % (1 patient)	0	5 % (3 patients)	3 % (4 patients)

4 % des patients (5 sur 116) ont arrêté de prendre l'odévixibat en raison d'effets secondaires .

Plus d'informations

Pour en savoir plus sur cette étude, veuillez consulter :

- ClinicalTrials.gov et recherchez l'étude NCT03659916 ou
- Clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search et recherchez l'étude 2017-002325-38.

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, à l'adresse :



clinical.trials@ipson.com

Futures recherches

Aucune recherche clinique future n'est prévue sur ce sujet.

Identification de l'étude et autres informations

TITRE COMPLET DE L'ÉTUDE : Étude d'extension en ouvert visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi à long terme de l'A4250 chez des enfants atteints de cholestase intra hépatique familiale progressive de types 1 et 2 (PEDFIC 2).

NUMÉROS DE L'ÉTUDE : Europe : 2017-002325-38 | États-Unis : NCT03659916

PROTOCOLE : A4250-008

AUTRES INFORMATIONS : Les études de phase 3 peuvent prendre des mois, voire des années ; elles examinent dans quelle mesure un nouveau traitement potentiel est sûr et/ou efficace.

Nous remercions toutes les personnes atteintes de CIFP, ainsi que leurs familles et aidants, 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.