

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen clinique

ACIDE OBÉTICHOLOQUE (OCALIVA)

(Intercept Pharmaceuticals Canada)

Indication : le traitement de la cholangite biliaire primitive en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez l'adulte qui ne répond pas suffisamment à l'AUDC ou en monothérapie chez l'adulte qui ne le tolère pas.

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale
Date de publication :	Juillet 2017
Longueur du rapport :	9 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Médicament	Acide obéticholique (Ocaliva) en comprimés de 5 mg ou de 10 mg
Indication	Le traitement de la cholangite biliaire primitive en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez l'adulte qui ne répond pas suffisamment à l'AUDC ou en monothérapie chez l'adulte qui ne le tolère pas.
Demande de remboursement	Conformément à l'indication
Fabricant	Intercept Pharmaceuticals Canada

Sommaire

Introduction

La cholangite biliaire primitive est une maladie auto-immune caractérisée par l'inflammation et la destruction des canaux biliaires évoluant vers une fibrose progressive et la perte de la perméabilité. Cette perte a pour conséquence l'accumulation hépatique d'acides biliaires causant des lésions hépatiques avec une fibrose progressive pouvant évoluer vers la cirrhose. La maladie touche la femme plus que l'homme et elle est le principal motif de transplantation du foie chez la femme¹. La fatigue et le prurit sont les principaux symptômes qui altèrent la qualité de vie du malade. En outre, la perspective de l'insuffisance hépatique grave et des complications connexes, dont l'hépatopathie décompensée, le carcinome hépatocellulaire, la greffe de foie et le décès, hante les malades. Dans 30 % des cas, la maladie évolue vers l'hépatopathie de stade avancé, la maladie décompensée ou le décès².

La cholangite biliaire primitive est relativement rare, elle touche de 9 000 à 11 000 Canadiens³, principalement des femmes âgées de 50 à 70 ans, quoique la maladie puisse être diagnostiquée à un plus jeune âge dans certains cas selon le clinicien expert consulté pour les besoins du présent examen. Une étude de 2009, centrée sur la région sanitaire de Calgary, constate une incidence de 30 cas par million de personnes et une prévalence qui est passée de 100 cas par million de personnes en 1996 à 227 cas par million de personnes en 2002¹.

Le seul médicament d'usage autorisé au Canada dans le traitement de la cholangite biliaire primitive est l'acide ursodésoxycholique; il est prescrit dans plus de 80 % des cas³. Chez les patients qui répondent à ce médicament, l'on note une amélioration sur le plan des résultats cliniques (p. ex., survie sans transplantation); cependant, de 40 % à 50 % des patients n'y répondent pas^{4,5}. Il y a aussi un petit nombre de patients qui sont incapables de le tolérer, environ 10 % selon le clinicien expert. Dans leurs observations transmises au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS, les groupes de défense des intérêts de patients mentionnent les effets indésirables de l'AUDC, soit des symptômes gastro-intestinaux (diarrhée), le gain de poids, l'alopecie, les étourdissements et les effets indésirables d'allure grippale, sans compter les symptômes de la maladie comme le prurit et la fatigue.

L'acide obéticholique est un agoniste du récepteur farnésioïde X. Les récepteurs farnésioïdes sont de nouvelles cibles pharmacologiques; leur activation semble produire de multiples effets, le plus notable pour ce qui est de la cholangite biliaire primitive est la réduction de la concentration hépatocellulaire d'acides biliaires. Santé Canada a autorisé l'usage de l'acide obéticholique dans le traitement de la cholangite biliaire primitive en association avec l'AUDC chez les patients qui n'y répondent pas suffisamment ou en monothérapie chez les adultes qui ne tolèrent pas l'AUDC. Le ministère a délivré un avis de conformité avec conditions au fabricant de l'acide obéticholique dans l'attente des résultats des études cliniques en cours afin de vérifier l'avantage clinique du médicament. L'une de ces études, l'étude 747-302, est conçue pour évaluer l'acide obéticholique, associé à

l'AUDC ou en monothérapie, dans le traitement de la cholangite biliaire primitive de stade précoce, modérément avancé ou avancé; le principal critère d'évaluation regroupe des paramètres cliniques (p. ex., mortalité, transplantation). L'autre étude, 747-401, a recruté des personnes atteintes de cholangite biliaire primitive présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (classes B et C de Child-Pugh)⁶. La posologie autorisée par Santé Canada est d'une dose initiale de 5 mg une fois par jour, qui peut augmenter à 10 mg après six mois si la réponse biochimique est insuffisante (réduction de la phosphatase alcaline [PA] ou de la bilirubine totale). En l'absence d'amélioration des marqueurs biochimiques (PA et bilirubine) après un an de traitement par l'acide obéticholique à la dose maximale (10 mg), il est conseillé de revoir la nécessité de poursuivre le traitement en fonction de l'évolution de la maladie et des risques et avantages de la poursuite du traitement⁷.

Résultats et interprétation

Études retenues

Un essai clinique comparatif randomisé et à double insu, multicentrique et parrainé par le fabricant satisfait les critères d'inclusion établis pour les besoins de l'examen du médicament par le PCEM. Les participants de l'étude 747-301 (POISE) sont des adultes atteints de cholangites biliaires primitives qui n'ont pas atteint les objectifs du traitement par l'AUDC (soit la PA ou la bilirubine) ou qui ne tolèrent pas l'AUDC. Ils sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:1:1 dans trois groupes où le traitement dure 12 mois : l'acide obéticholique à raison de 10 mg par jour, le placebo et l'acide obéticholique à la dose initiale de 5 mg puis à la dose de 10 mg six mois plus tard pour ceux dont la réponse est insuffisante. Des deux groupes traités par l'acide obéticholique, c'est celui où la dose augmente qui correspond à la posologie recommandée par Santé Canada; en effet, il n'est pas recommandé de commencer par la dose de 10 mg. L'étude est conçue pour évaluer la supériorité de l'acide obéticholique selon les deux schémas posologiques sur le placebo; le principal objectif consiste à mettre à l'épreuve la supériorité de l'acide obéticholique à la dose initiale de 10 mg par rapport au placebo, tandis que l'objectif secondaire consiste à mettre à l'épreuve la supériorité de l'acide obéticholique à la dose adaptée par rapport au placebo. Le principal critère d'évaluation est un critère composite illustrant la proportion de patients atteignant les objectifs thérapeutiques sur le plan du taux de PA et du taux de bilirubine au terme de 12 mois de traitement.

Les principaux aspects susceptibles de limiter la validité interne de l'essai clinique POISE sont la possibilité de la levée de l'insu du fait que les patients traités par l'acide obéticholique sont nombreux à être affligés de prurit comparativement aux patients prenant le placebo, l'absence de prise en compte de la multiplicité des comparaisons pour la plupart des critères d'évaluation secondaires et le taux d'abandons plus élevé dans le groupe de l'acide obéticholique que dans le groupe du placebo (10 % contre 4 %). Le problème au sujet du déroulement à l'insu aura probablement peu d'incidence sur le principal résultat d'intérêt, qui est fonction de la mesure objective de biomarqueurs. Les aspects qui peuvent limiter la validité externe sont l'absence de données sur des résultats cliniques importantes, l'exclusion des patients présentant une hépatopathie avancée et l'absence d'écart minimal d'importance clinique établi pour le principal résultat d'intérêt.

Efficacité

La proportion de patients qui manifestent une amélioration en vertu du critère d'évaluation composite (phosphatase alcaline [PA] < 1,67 fois la limite supérieure de l'écart normal [LSEN], bilirubine totale \leq LSEN et baisse de la PA de 15 % à tout le moins) en 12 mois est plus grande avec l'acide obéticholique qu'avec le placebo (46 % contre 10 %) et la différence est statistiquement significative (rapport de cotes de 9,1 [intervalle de confiance (IC) à 95 % de 3,6 à 23,2]; $P < 0,0001$). Quant aux résultats d'intérêt secondaire, l'acide obéticholique, par comparaison avec le placebo, produit une diminution du taux de PA (différence entre les moyennes des moindres carrés [DMMC] de -28,2 %; erreur type de 3,4; $P < 0,0001$) et de la bilirubine (DMMC de -18,3 %; erreur type de 6,3; $P = 0,0039$). L'un des patients traités par l'acide obéticholique meurt pendant l'étude, mais l'on ne compte aucun incident relevant de la morbidité, de la cirrhose ou de la greffe. Le fait de ne pas évaluer de résultats cliniques et de s'en remettre à des indicateurs de substitution limite la portée des résultats sur l'efficacité de l'étude POISE. Les principaux indicateurs de substitution mesurés, la PA et la bilirubine, semblent être des biomarqueurs acceptés dans le contexte de la cholangite biliaire primitive et toute élévation au-dessus de la LSEN est considérée comme ayant une importance clinique (voir l'annexe 4). L'absence d'événements cliniques ou de variation statistiquement significative pour ce qui est de la fibrose s'explique vraisemblablement par la brièveté du suivi de l'étude. La période de prolongation à long terme en mode ouvert (résumée à l'annexe 5) n'en dit pas plus au

sujet de l'effet de l'acide obéticholique sur les résultats cliniques, mais l'étude qui se poursuit n'a été en cours que pendant 21 mois au moment de la rédaction du présent rapport. Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre l'acide obéticholique et le placebo à aucune des sous-échelles du questionnaire PBC-40, instrument de mesure de la qualité de vie adapté à la maladie. Dans leurs observations communiquées au PCEM, les groupes de patients mentionnent que la qualité de vie est un aspect important pour les personnes atteintes de cholangite biliaire primitive.

Dans l'ensemble, les données de l'étude sont limitées en raison du petit nombre de participants (moins de 10) non traités par l'AUDC dans chaque groupe; il est donc difficile de déterminer l'effet de l'acide obéticholique chez les patients qui ne sont pas traités par l'AUDC. La majorité des patients à qui l'on prescrira l'acide obéticholique seront vraisemblablement traités également par l'AUDC; cependant, l'acide obéticholique est indiqué aussi en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas l'AUDC. Une étude de phase II non sélectionnée pour les besoins de la revue systématique (résumée à l'annexe 6) compare l'acide obéticholique en monothérapie au placebo; elle ne décèle pas de différence statistiquement significative entre les deux du point de vue du même principal résultat composite d'intérêt. Notons toutefois que, dans cette étude, l'acide obéticholique est administré à une dose initiale de 10 mg par jour et que cette dose initiale n'est pas recommandée par Santé Canada.

Effets néfastes

Le prurit est le principal effet indésirable associé à l'acide obéticholique et un effet néfaste notable dans le cadre du présent examen. L'interprétation des résultats à ce propos est difficile, car le prurit est également l'un des principaux symptômes de la cholangite biliaire primitive, et près de 60 % des participants de l'étude POISE sont aux prises avec du prurit alors même que l'étude commence. La mesure dans laquelle le prurit devient une question de tolérabilité est fonction de la dose : seulement 1 % des participants du groupe de la dose adaptée d'acide obéticholique abandonnent le traitement pour cause de prurit, alors que c'est le cas de 10 % des participants du groupe de l'acide obéticholique à la dose initiale de 10 mg. Au terme de 12 mois, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'acide obéticholique en adaptation posologique et le placebo quant au prurit mesuré selon une échelle visuelle analogique ou une échelle de symptômes à cinq dimensions. Pour ce qui est des incidents indésirables graves, 16 % des patients du groupe de l'acide obéticholique en adaptation posologique en subissent par comparaison avec 4 % des patients du groupe du placebo. Il n'y a pas d'incidents indésirables graves précis plus fréquents que d'autres avec l'acide obéticholique et aucun des incidents indésirables graves n'est attribuable au médicament. Les incidents indésirables hépatiques sont plus fréquents aux doses élevées (25 mg et 50 mg par jour) dans les études de détermination de la posologie de phase II, mais il n'y a pas de signe de risque accru d'incidents indésirables hépatiques dans l'étude POISE, que ce soit dans le groupe de l'acide obéticholique en adaptation posologique ou dans le groupe où le médicament est administré d'emblée à raison de 10 mg par jour.

Place du médicament dans le traitement¹

Avant que l'acide obéticholique soit d'usage autorisé, il n'y avait qu'un médicament indiqué dans la cholangite biliaire primitive, l'acide ursodésoxycholique, qui prolonge la survie en général et la survie sans transplantation^{8,9}. Environ 40 % à 50 % des patients ne répondent pas bien à ce médicament selon les paramètres biochimiques (PA et bilirubine)^{4,5} et 10 % des patients ne le tolèrent pas. Lorsque la réponse thérapeutique est sous-optimale, le pronostic est mauvais, et il n'y a pas d'autres traitements à l'heure actuelle. Il y a donc deux besoins thérapeutiques à combler pour ce qui est de la prise en charge de la cholangite biliaire primitive.

L'acide obéticholique est un agoniste du récepteur farnésolide X qui agit sur l'homéostasie biliaire; il diminue l'inflammation et exerce une action antifibrotique^{10,11}. Dans l'essai clinique de phase III POISE¹², l'ajout de l'acide obéticholique au traitement par l'AUDC se traduit par une réponse biochimique chez 46 % des patients qui ont manifesté une réponse sous-optimale à l'AUDC ou qui ne le tolèrent pas (comparativement à 10 % des patients dans le groupe du placebo). Le principal critère d'évaluation de l'étude POISE (englobant le taux de PA inférieur à 1,67 fois la LSEN, la bilirubine totale égale ou inférieure à la LSEN et une baisse de la PA de 15 % ou plus en 12 mois de traitement) est un critère validé et constitue un indicateur prévisionnel de l'histoire naturelle de la maladie. Dans la pratique clinique, l'acide obéticholique s'ajouterait en tant que traitement d'appoint à l'AUDC lorsque la réponse à celui-ci est insuffisante (la réponse s'entendant d'un taux de PA inférieur à 1,67 fois la LSEN en un an de traitement) ou serait utilisé en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas l'AUDC. Le taux de PA, qui n'a rien à voir avec la fibrose, est le critère en

¹L'information présentée ici s'inspire de l'opinion du clinicien expert consulté par les examinateurs du PCEM pour les besoins de l'examen du médicament.

vertu duquel amorcer le traitement par l'acide obéticholique. L'on n'observe pas de régression de la fibrose ni d'amélioration quant à la mortalité dans l'étude de phase III, vraisemblablement parce qu'elle est trop brève.

En général, l'acide obéticholique est bien toléré, mais il faut savoir que le prurit augmente avec l'augmentation de la dose. Ainsi, l'adaptation posologique se fait comme suit : de 5 mg à 10 mg par jour six mois plus tard selon la réponse biochimique du patient. Pour la majorité des patients, le prurit était gérable et il a augmenté dans une certaine mesure¹². Le prescripteur devrait veiller à informer son patient du risque de prurit à la dose de 10 mg et des stratégies de prise en charge de cet effet.

Le clinicien expert consulté pour les besoins de l'examen du médicament estime que l'acide obéticholique représente une option supplémentaire utile et importante dans le traitement de la cholangite biliaire primitive, d'autant qu'il existe un grand besoin médical à combler. Si elle n'est pas traitée efficacement, la cholangite biliaire primitive peut évoluer vers l'hépatopathie décompensée et être associée à un risque accru de mortalité.

Conclusion

Un essai clinique comparatif randomisé et à double insu, parrainé par le fabricant, satisfait les critères d'inclusion établis pour les besoins de l'examen du médicament par le PCEM. Les 216 participants de l'étude POISE sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:1:1 dans trois groupes : l'acide obéticholique selon un schéma posologique adapté (5 mg par jour d'abord, puis 10 mg par jour six mois plus tard pour ceux dont la réponse est insuffisante), l'acide obéticholique à la dose de 10 mg par jour et le placebo. L'analyse principale compare l'acide obéticholique à la dose de 10 mg par jour et le placebo; cependant, cette dose n'est pas la dose initiale recommandée par Santé Canada. Par conséquent, l'examen du médicament se concentre sur la comparaison entre l'acide obéticholique en adaptation posologique et le placebo. Dans cette comparaison, l'acide obéticholique se révèle supérieur au placebo en vertu du principal critère composite d'évaluation formé de la diminution du taux de PA et du taux de bilirubine en 12 mois de traitement (analyse secondaire de l'efficacité) et il est aussi supérieur au placebo quant à la réduction de la PA d'une part et de la bilirubine d'autre part. Il n'y a pas de différence statistiquement significative sur le plan de la qualité de vie liée à la santé, toutes sous-échelles du PBC-40 confondues, y compris celles du prurit et de la fatigue, entre le médicament et le placebo. Le prurit est l'incident indésirable le plus fréquent avec l'acide obéticholique et c'est également un symptôme courant de la maladie, ce qui complique l'interprétation de l'effet bénéfique de l'acide obéticholique sur les symptômes de la cholangite biliaire primitive. Les incidents indésirables graves sont plus nombreux avec l'acide obéticholique qu'avec le placebo; mais, il n'y a pas d'incidents indésirables graves précis plus fréquents que d'autres avec l'acide obéticholique et aucun des incidents indésirables graves n'est attribuable au médicament.

Tableau 1 : Sommaire des résultats

Principal critère composite d'évaluation	AOBC adaptation posologique ^a	AOBC 10 mg	Placébo
Patients dont PA < 1,67 × LSEN, bilirubine totale ≤ LSEN et baisse de PA ≥ 15 % en 12 mois, n (%) — population vue selon l'IT	32/70 (46 %)	34/73 (47 %)	7 (10 %)
Rapport de cotes (AOBC/placébo) [IC à 95 %]	9,1 [3,6 à 23,2] <i>P</i> < 0,0001 ^b	9,4 [3,7 à 23,9] <i>P</i> < 0,0001 ^b	s.o.
<i>Sous-groupe : utilisation d'AUDC</i>			
<i>Non</i>	2/5 (40)	1/6 (17)	PI
	<i>P</i> = 0,0833 ^c	<i>P</i> = 0,3173 ^c	–
<i>Oui</i>	30/65 (46)	33/67 (49)	PI
	<i>P</i> < 0,0001 ^c	<i>P</i> < 0,0001 ^c	–
Variation de la PA dans la période à l'étude			
Moyenne initiale en U/l (ET)	325,9 (13,9)	316,3 (12,2)	327,5 (13,5)
Variation de la moyenne MC en 12 mois (population IT) en U/l (ET)	–112,5 (14,4) N = 64	–129,9 (14,6) N = 62	–14,4 (14,7) N = 70
Variation en % de la moyenne MC en 12 mois (ET)	–33,0 (3,7)	–39,1 (3,8)	–4,8 (3,8)
DMMC en % avec placébo (ET)	–28,2 (3,4)	–34,4 (3,4)	s.o.
Valeur <i>P</i>	<i>P</i> < 0,0001 ^d	<i>P</i> < 0,0001 ^d	–
Baisse de PA ≥ 10 % en 12 mois, n (%)	55 (79)	60 (82)	29 (40)
Valeur <i>P</i> CMH ^b	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001	–
Baisse de PA ≥ 15 % en 12 mois, n (%)	54 (77)	56 (77)	21 (29)
Valeur <i>P</i> CMH ^b	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001	–
Baisse de PA ≥ 20 % en 12 mois, n (%)	49 (70)	53 (73)	17 (23)
Valeur <i>P</i> CMH ^b	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001	–
Baisse de PA ≥ 40 % en 12 mois, n (%)	21 (30)	25 (34)	1 (1)
Valeur <i>P</i> CMH ^b	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001	–
PA ≤ LSEN en 12 mois, n (%)	1 (1)	5 (7)	0
Valeur <i>P</i> CMH ^b	<i>P</i> = 0,3063	<i>P</i> = 0,0221	–
Bilirubine totale			
Moyenne initiale en µmol/l (ET)	10,3 (0,7)	11,3 (0,8)	11,8 (0,9)
Variation de la moyenne MC en 12 mois en µmol/l (ET)	–0,4 (0,7) N = 64	–1,0 (0,7) N = 62	1,9 (0,7) N = 70
Valeur <i>P</i> ^d	<i>P</i> = 0,0004	<i>P</i> < 0,0001	–
Variation en % de la	1,2 (6,7)	–0,2 (6,9)	19,5 (6,8)

Principal critère composite d'évaluation	AOBC adaptation posologique ^a	AOBC 10 mg	Placébo
moyenne MC en 12 mois (ÉT)			
DMMC en % avec placébo (ÉT)	-18,3 (6,3)	-19,8 (6,3)	s.o.
Valeur P^d	$P = 0,0039$	$P = 0,0020$	-
Mortalité			
Décès	1	0	0
Cause	Insuffisance cardiaque	-	-
Symptômes — note PBC-40			
Symptômes en général			
Moyenne initiale (ÉT)	13,8 (5,3)	12,9 (4,6)	13,6 (5,3)
Variation moyenne en 12 mois (ÉT)	0,0 (3,7) N = 62	0,7 (3,5) N = 64	0,3 (2,9) N = 68
DMMC avec placébo [IC à 95 %]	-0,33 [-1,43 à 0,76] $P = 0,5498^d$	0,22 [-0,87 à 1,31] $P = 0,6920^d$	s.o.
Démangeaison			
Moyenne initiale (ÉT)	4,1 (3,6)	3,8 (3,3)	4,3 (3,7)
Variation moyenne en 12 mois (ÉT)	0,9 (3,3)	1,1 (2,8)	0,2 (2,7)
DMMC avec placébo [IC à 95 %]	0,46 [-0,42 à 1,35] $P = 0,3041^d$	0,62 [-0,25 à 1,50] $P = 0,1617^d$	s.o.
Fatigue			
Moyenne initiale (ÉT)	25,9 (10,8)	24,7 (9,4)	26,2 (11,2)
Variation moyenne en 12 mois (ÉT)	-0,6 (5,9)	0,0 (7,3)	-2,1 (6,0)
DMMC avec placébo [IC à 95 %]	1,64 [-0,51 à 3,79] $P = 0,1332^d$	1,92 [-0,21 à 4,06] $P = 0,0766^d$	s.o.
Fonction cognitive			
Moyenne initiale (ÉT)	11,4 (5,4)	11,5 (5,3)	11,6 (6,0)
Variation moyenne en 12 mois (ÉT)	0,1 (3,2)	0,5 (3,9)	0,3 (3,5)
DMMC avec placébo [IC à 95 %]	-0,16 [-1,35 à 1,03] $P = 0,7928^d$	0,27 [-0,91 à 1,44] $P = 0,6566^d$	s.o.
Social			
Moyenne initiale (ÉT)	19,7 (8,6)	19,5 (7,7)	21,0 (8,8)
Variation moyenne en 12 mois (ÉT)	0,1 (5,6)	0,5 (6,8)	-1,4 (6,2)
DMMC avec placébo [IC à 95 %]	1,22 [-0,86 à 3,30] $P = 0,2494^d$	1,60 [-0,46 à 3,66] $P = 0,1265^d$	s.o.
Émotionnel			
Moyenne initiale (ÉT)	6,4 (2,9)	7,1 (2,7)	6,8 (3,3)
Variation moyenne en 12 mois (ÉT)	-0,1 (2,1)	-0,2 (2,3)	-0,5 (2,1)
DMMC avec placébo [IC à 95 %]	0,34 [-0,36 à 1,04] $P = 0,3366^d$	0,44 [-0,25 à 1,13] $P = 0,2138^d$	s.o.

Principal critère composite d'évaluation	AOBC adaptation posologique ^a	AOBC 10 mg	Placébo
Morbidité	PI	PI	PI
Transplantation	PI	PI	PI
Cirrhose	PI	PI	PI
Marqueurs de fibrose			
Score ELF moyen initial (ET)	9,76 (0,13)	9,81 (0,14)	10,03 (0,15)
Variation de la moyenne MC en 12 mois (ET)	0,24 (0,12) N = 55	0,20 (0,12) N = 63	0,33 (0,13) N = 64
Valeur P^d	$P = 0,4718$	$P = 0,2324$	–
Score moyen initial à la mesure de l'élasticité du foie (FibroScan) (ET)	10,70 (1,46) N = 35	11,35 (1,45) N = 32	12,70 (1,71) N = 39
Variation de la moyenne MC en 12 mois (ET)	1,28 (1,34) N = 32	0,46 (1,39) N = 26	1,82 (1,35) N = 34
Valeur P^d	$P = 0,6818$	$P = 0,3267$	–

ANCOVA = analyse de covariance; AOBC = acide obéticholique; AUDC = acide ursodésoxycholique; CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; DMMC = différence entre les moyennes des moindres carrés; ELF = enhanced liver fibrosis; ET = erreur type; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; IT = intention de traiter; LSEN = limite supérieure de l'écart normal; MC = moindres carrés; PA = phosphatase alcaline; PBC-40 = questionnaire à 40 items sur la cholangite biliaire primitive; PI = pas indiqué; s.o. = sans objet; U/l = unités par litre; vs. = versus.

^aL'augmentation de la dose à 10 mg par jour se fait après 6 mois chez ceux qui ne répondent pas suffisamment au médicament; la dose demeure à 5 mg par jour pour les autres.

^bValeur P obtenue au test CMH stratifié selon le facteur de stratification de la randomisation.

^cValeur P du sous-groupe fondée sur la différence entre les moyennes des moindres carrés de l'AOBC et du placébo et obtenue au test d'association générale CMH stratifié selon le facteur de stratification de la randomisation.

^dValeur P de la comparaison entre l'AOBC et le placébo obtenue selon un modèle ANCOVA où la valeur initiale est une covariable et l'effet est fixe pour le traitement et le facteur de stratification de la randomisation.

Source : rapport d'étude clinique POISE¹³