

Recommandation en vue du remboursement

Élafibranor (Iqirvo)

Indication : Dans le traitement de la cholangite biliaire primitive en combinaison avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez l'adulte ayant obtenu une réponse insuffisante à l'AUDC, ou en monothérapie chez l'adulte présentant une intolérance à l'AUDC.

Promoteur : Ipsen Biopharmaceuticals Canada.

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

Quelle est la recommandation concernant le remboursement d'Iqirvo?

L'Agence des médicaments du Canada recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Iqirvo dans le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) chez l'adulte obtenant une réponse insuffisante à l'acide ursodésoxycholique (AUDC), ou en monothérapie chez l'adulte présentant une intolérance à l'AUDC, sous réserve de certaines conditions.

Qui est admissible?

Iqirvo ne doit être remboursé que chez l'adulte ayant un diagnostic de CBP qui soit n'a pas obtenu une réponse adéquate à l'AUDC après au moins un an de ce traitement, dont au moins trois mois à une posologie stable, soit présente une intolérance à l'AUDC et des taux de bilirubine totale ne dépassant pas le double de la limite supérieure de la normale (LSN). En outre, la personne traitée ne doit pas avoir d'antécédents ou de signes d'autres maladies du foie. La première période de remboursement d'Iqirvo doit être de 12 mois ou moins.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Iqirvo ne doit être remboursé que s'il est prescrit par des spécialistes ou en consultation avec ces spécialistes, comme des gastroentérologues, des hépatologues ou d'autres médecins spécialistes de la prise en charge de la CBP, et son coût doit être réduit. Aux demandes de renouvellement du remboursement suivant l'autorisation initiale, les critères de remboursement d'Iqirvo doivent être les mêmes que pour l'acide obéticholique, conformément aux critères de chaque régime d'assurance médicaments public dans le traitement de la CBP. Pour un renouvellement continu, les médecins doivent confirmer que la réponse initiale à Iqirvo chez la personne atteinte durant les 12 premiers mois de traitement a été maintenue. Le renouvellement du remboursement doit être réévalué annuellement.

Pourquoi CDA-AMC formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes d'un essai clinique montrent qu'après un an de traitement, Iqirvo (en combinaison avec l'AUDC chez les personnes qui obtiennent une réponse insuffisante à l'AUDC, ou en monothérapie chez celles qui présentent une intolérance à l'AUDC) améliore la réponse au traitement (phosphatase alcaline [PAL] $< 1,67 \times$ LSN, taux de bilirubine totale normal et diminution de la PAL de $\geq 15\%$ par rapport à la valeur de départ), par rapport au placebo.

Résumé

- Iqirvo répond à certains besoins importants des patients et patientes en offrant une option thérapeutique supplémentaire qui pourrait améliorer la réponse au traitement et normaliser les taux de PAL.
- À la lumière de l'évaluation menée par CDA-AMC sur les données probantes d'économie de la santé, Iqirvo ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Le Comité juge que les données probantes sont insuffisantes pour justifier un coût plus élevé d'Iqirvo par rapport à l'acide obéticholique.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Iqirvo devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 326 millions de dollars sur les trois prochaines années. Le véritable impact budgétaire est cependant très incertain.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la cholangite biliaire primitive?

La cholangite biliaire primitive (CBP) est une maladie auto-immune qui endommage les conduits cholédoques du foie. Si elle n'est pas traitée, la CBP peut, avec le temps, entraîner une cicatrisation permanente du tissu hépatique, appelée cirrhose, et provoquer une insuffisance hépatique et la mort. En 2015, environ 318 diagnostics de CBP ont été posés au Canada.

Besoins non comblés des personnes atteintes de CBP

Bien que de nombreuses personnes atteintes de CBP répondent au traitement de première intention par l'AUDC, environ un tiers des personnes traitées par l'AUDC obtiennent une réponse insuffisante ou y sont intolérantes. Il existe un besoin de traitements permettant de guérir la maladie, de normaliser les taux de PAL, d'atténuer les symptômes comme le prurit et d'améliorer la qualité de vie.

Combien coûte Iqirvo?

Le traitement par Iqirvo devrait coûter individuellement environ 76 220 \$ par année.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de rembourser l'élafibranor dans le traitement de la CBP, en combinaison avec l'AUDC chez l'adulte obtenant une réponse insuffisante à l'AUDC, ou en monothérapie chez l'adulte présentant une intolérance à l'AUDC, seulement si les conditions énumérées au [tableau 1](#) sont respectées.

Justification

Un essai de phase III mené à double insu et contrôlé par placebo (ELATIVE, N = 161) montre que le traitement par l'élafibranor entraîne une amélioration plus importante de la réponse biochimique chez les adultes atteints de CBP, en combinaison avec l'AUDC chez ceux dont la réponse à l'AUDC est insuffisante, ou en monothérapie chez ceux qui présentent une intolérance à l'AUDC, à 12 mois, par rapport au placebo (50,9 % contre 3,8 %; rapport de cotes = 37,6; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 7,6 à 302,2; $p < 0,0001$). Dans l'essai ELATIVE, la réponse biochimique est un critère d'évaluation composé défini par un taux de PAL inférieur à 1,67 fois la LSN, un taux de bilirubine totale égal ou inférieur à la LSN et une diminution du taux de PAL d'au moins 15 % par rapport à la valeur initiale. L'essai ELATIVE montre également que l'élafibranor entraîne une augmentation cliniquement importante de la proportion de personnes affichant des taux de PAL normalisés par rapport au placebo (14,8 % contre 0 %; rapport de cotes = infini; IC à 95 %, 2,79 à infini; $P = 0,0019$). L'effet de l'élafibranor sur les résultats cliniques comme l'évolution vers une maladie hépatique terminale ou la survie sans transplantation n'est pas connu. En outre, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement en ce qui concerne les symptômes de prurit ou de fatigue.

Il n'existe pas de données probantes comparatives directes entre l'élafibranor et d'autres traitements de deuxième intention chez les personnes atteintes de CBP. Des données probantes indirectes provenant d'une méta-analyse en réseau (MR) soumise par le promoteur et comparant l'élafibranor à l'acide obéticholique sont [redacted] la réponse biochimique, la normalisation du taux de PAL, la variation des taux de PAL, l'amélioration des symptômes du prurit, ou le risque d'interruption de l'étude en raison du prurit. De plus, les estimations de l'effet du traitement sont très incertaines en raison de limites comme la petite taille des échantillons et les différences dans la méthodologie des études.

Les patients et patientes indiquent un besoin d'options thérapeutiques efficaces et sûres pouvant améliorer la prise en charge de la maladie, ralentir ou arrêter sa progression, soulager les symptômes et améliorer la qualité de vie liée à la santé (QVLS). Le CCEM note que, bien qu'il n'y ait pas de données probantes selon lesquelles l'élafibranor ralentit ou arrête la progression de la maladie, soulage les symptômes ou améliore la QVLS, l'élafibranor représente une option de rechange aux traitements actuellement disponibles, et il aide à obtenir une réponse biochimique et à normaliser les taux de PAL.

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour l'élafibranor et aux prix courants accessibles au public pour tous les autres coûts des médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel de l'élafibranor combiné à l'AUDC est de 247 220 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement

à l'acide obéticholique. À ce rapport cout-efficacité différentiel, l'élaflbranor n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée chez l'adulte atteint de CBP dont la réponse à l'AUDC n'est pas satisfaisante. Une réduction du prix est nécessaire afin que le traitement soit considéré comme rentable à ce seuil.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. Le traitement par l'élaflbranor n'est amorcé que chez l'adulte qui remplit tous les critères suivants :</p> <p>1.1. Un diagnostic de CBP démontré par au moins 2 des 3 facteurs diagnostiques :</p> <p>1.1.1. PAL $\geq 1,67 \times$ LSN depuis ≥ 6 mois;</p> <p>1.1.2. test d'AAM positif ou présence d'AAN propres à la CBP;</p> <p>1.1.3. biopsie du foie concordant avec la CBP.</p> <p>1.2. Réponse inadéquate à l'AUDC après un essai de ≥ 12 mois, dont au moins 3 mois à une posologie stable, ou intolérance à l'AUDC. Une réponse inadéquate est définie par un taux de PAL $\geq 1,67 \times$ LSN.</p> <p>1.3. Taux de bilirubine totale $\leq 2 \times$ LSN.</p>	<p>Les données probantes issues de l'essai ELATIVE montrent que le traitement à l'étude procure un bénéfice clinique chez les patients et patientes qui présentent ces caractéristiques.</p> <p>La majorité des personnes incluses dans l'essai ELATIVE (environ 95 %) recevaient de l'AUDC au début de l'étude. Par conséquent, les données probantes sur l'innocuité et l'efficacité de l'élaflbranor chez les personnes qui présentent une intolérance à l'AUDC sont limitées.</p>	<p>L'absence de réponse à l'AUDC doit être évaluée après au moins 12 mois de traitement.</p> <p>L'intolérance à l'AUDC peut être fondée sur un jugement clinique.</p> <p>Le traitement par l'élaflbranor pourrait être amorcé selon des modalités semblables à celles de l'acide obéticholique, selon les critères de remboursement des régimes d'assurance médicaments publics.</p> <p>Dans l'essai ELATIVE, les personnes qui présentaient une intolérance à l'AUDC ne devaient pas avoir reçu d'AUDC depuis au moins 3 mois au moment de la sélection.</p>
<p>2. Les personnes traitées ne doivent pas avoir d'antécédents ou de signes d'autres maladies du foie.</p>	<p>Il n'y a pas de données probantes appuyant un bénéfice du traitement par l'élaflbranor chez les personnes ayant des antécédents ou des signes d'autres maladies hépatiques, car elles sont exclues de l'essai ELATIVE.</p>	—
<p>3. La durée maximale de la première autorisation est de 12 mois.</p>	<p>L'essai ELATIVE évalue les critères d'évaluation principaux et secondaires à la semaine 52.</p>	—
Renouveaulement		
<p>4. Pour le renouvellement après l'autorisation initiale, les critères de remboursement de l'élaflbranor doivent être les mêmes que pour l'acide obéticholique, conformément aux critères de chaque régime d'assurance</p>	<p>Aucune donnée probante ne laisse supposer que les modalités de renouvellement du remboursement de l'élaflbranor devraient être différentes de celles de l'acide obéticholique.</p>	<p>Les médecins ayant une expertise clinique du domaine à l'étude indiquent au CCEM que dans les cas où le taux de PAL ne descend pas en dessous de $1,67 \times$ LSN, mais atteint tout de même une réduction de 15 à 20 % par rapport à la valeur de référence, elles</p>

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
médicaments public dans le traitement de la CBP.		considèreraient que ces personnes ont tiré un bénéfice important de l'élafibranor et poursuivraient ce traitement, même s'il est préférable de remplir les deux critères (PAL < 1,67 × LSN et diminution du taux de PAL ≥ 15 %). Ces médecins suggèrent que le traitement soit poursuivi si la réduction du taux de PAL par rapport à la valeur de référence est d'au moins 15 %. Si cette réduction n'est pas supérieure à 15 % ou 20 %, un autre traitement devrait être envisagé.
5. Pour le premier renouvellement du remboursement, le ou la médecin fournit la preuve du maintien de la réponse obtenue après les 12 premiers mois de traitement par l'élafibranor. Les renouvellements subséquents du remboursement sont évalués annuellement.	L'évaluation annuelle permet de veiller à ce que le traitement soit utilisé chez les personnes qui en tirent un bénéfice et réduit le risque de traitement inutile.	—
Prescription		
6. L'élafibranor ne doit être remboursé que s'il est prescrit par des spécialistes ou en consultation avec ces spécialistes, comme des gastroentérologues, des hépatologues ou d'autres médecins en pratique clinique spécialistes de la prise en charge de la CBP.	Cette condition vise à veiller à ce que le traitement soit prescrit aux personnes chez qui il est approprié et que les effets indésirables soient maîtrisés de façon optimale et rapide.	Le traitement par l'élafibranor pourrait être amorcé selon des modalités semblables à celles de l'acide obéticholique, selon les critères de remboursement des régimes d'assurance médicaments publics.
Prix		
7. Le cout de l'élafibranor fait l'objet de négociations afin qu'il ne dépasse pas celui de l'acide obéticholique pour les régimes d'assurance médicaments.	La comparaison de traitements indirecte entre l'élafibranor et l'acide obéticholique est très incertaine en ce qui concerne l'estimation des taux d'atteinte de la cholestase et de réduction des démangeaisons. De plus, il existe des incertitudes quant à la capacité du modèle économique à estimer la survie relative en raison de la maladie du foie, les changements dans l'utilité de l'état de santé et l'efficacité à long terme du traitement. Les données probantes disponibles ne suffisent donc pas à justifier un surcout pour l'élafibranor par rapport à l'acide obéticholique.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Faisabilité de l'adoption		
8. La faisabilité économique de l'adoption de l'élafibranor est examinée.	<p>Au prix soumis, l'impact budgétaire différentiel de l'élafibranor combiné à l'AUDC devrait être supérieur à 40 millions de dollars la première, la deuxième et la troisième année.</p> <p>Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption, étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de CDA-AMC.</p>	—

CAM = conjugué anticorps-médicament; PAL = phosphatase alcaline; AAM = anticorps anti-mitochondries; AAN = anticorps antinucléaires AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; CBP = cholangite biliaire primitive; AUDC = acide ursodésoxycholique; LSN = limite supérieure de la normale.

Points de discussion

- Besoins non comblés des personnes atteintes de CBP** : Le CCEM prend en compte les besoins exprimés par les patients et patientes, notamment l'amélioration de la prise en charge de la maladie, de la maîtrise des symptômes et de la QVLS. Bien que dans l'essai ELATIVE, le traitement par l'élafibranor peut avoir entraîné une proportion plus élevée de personnes obtenant une réponse biochimique, aucune différence n'a été observée dans l'amélioration des symptômes de prurit [REDACTED], ni aucun changement dans les taux de lipoprotéines de basse densité (LDL) par rapport aux valeurs de référence, lorsque l'on compare l'élafibranor au placebo.
- Évaluation par l'approche GRADE** : Le CCEM discute de l'évaluation GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) de certains résultats de l'essai ELATIVE et note que la certitude des résultats de la réponse biochimique, de la normalisation du taux de PAL et de la variation des taux de PAL par rapport aux valeurs de référence est considérée comme « modérée », tandis que la certitude des résultats sur l'innocuité et la QVLS déclarés par les patients et patientes est jugée « faible ». De plus, le CCEM souligne que la corrélation entre ces biomarqueurs et les résultats cliniques à long terme reste inconnue. Également, les données probantes sur l'effet de l'élafibranor chez les personnes qui présentent une intolérance à l'AUDC sont limitées.
- La réponse biochimique en tant que critère de substitution aux résultats cliniques à long terme** : Le CCEM note que dans l'essai ELATIVE, les résultats d'importance clinique pour les personnes atteintes de CBP, comme la survie ou la progression de la maladie vers la fibrose ou la cirrhose, ne sont pas évalués de manière adéquate ou les résultats ne sont pas disponibles au moment de l'examen. Au lieu de cela, les variations des taux de PAL, de bilirubine totale et d'enzymes hépatiques sont utilisées comme marqueurs de substitution dans les essais cliniques pour prédire les avantages du traitement en l'absence de données sur ces résultats tangibles. Le critère

d'évaluation principal de l'essai ELATIVE est la réponse biochimique au traitement à la semaine 52 (définie comme un résultat biochimique composé; c'est-à-dire taux de PAL $< 1,67 \times$ LSN et bilirubine totale \leq LSN et diminution du taux de PAL ≥ 15 %). Bien que cette réponse biochimique ne soit pas validée, elle a été utilisée dans d'autres essais sur des personnes atteintes de CBP. De plus, la pertinence clinique de la normalisation du taux de PAL sur le plan de la prolongation de la survie, du ralentissement de la progression de la maladie et de l'amélioration de la QVLS reste à démontrer pour l'élafibranor.

- **Effets indésirables** : Le CCEM note que les données probantes de l'essai ELATIVE laissent croire que l'élafibranor peut entraîner moins d'événements indésirables graves, mais plus d'événements indésirables d'intérêt particulier (p. ex. élévation de la créatine kinase [CK], élévation de la bilirubine totale, douleur musculaire ou myalgie) que le placebo. L'innocuité à long terme est incertaine en raison de l'absence de groupe de comparaison et de données manquantes dans la période de prolongation à long terme de l'essai ELATIVE.
- **Données probantes indirectes** : Le CCEM discute de la MR soumise par le promoteur, qui comprend deux essais contrôlés randomisés (ECR) comparant l'élafibranor à l'acide obéticholique chez des personnes atteintes de CBP en deuxième intention. Le CCEM note que les données probantes indirectes de cette MR sont [REDACTED] si le traitement par l'élafibranor diffère de l'acide obéticholique sur le plan de la réponse biochimique, de la normalisation du taux de PAL et de la variation des taux de PAL par rapport aux valeurs de référence, de l'amélioration des symptômes de prurit, ou du risque d'interruption de l'étude en raison du prurit. L'élafibranor peut être lié à une diminution des cas de prurit (en tant qu'événement indésirable, quelle que soit sa gravité) par rapport à l'acide obéticholique à 10 mg. Cependant, les estimations de l'effet du traitement issues de la MR sont très incertaines en raison des limites des données probantes indirectes disponibles.
- **Place du médicament dans le traitement** : Le CCEM discute de la place de l'élafibranor dans le traitement de la CBP, et note que l'élafibranor peut être utilisé comme traitement de deuxième intention chez les personnes qui ne répondent pas au traitement de première intention (AUDC) de la CBP, dont les symptômes ne sont pas suffisamment contrôlés ou qui ne tolèrent pas ce traitement. À l'heure actuelle, l'acide obéticholique est un comparateur pertinent pour l'élafibranor en tant que traitement de deuxième intention chez les personnes atteintes de CBP.
- **Utilisation en combinaison avec l'acide obéticholique** : Le CCEM note qu'il n'y a pas de données disponibles sur l'efficacité ou l'innocuité de la combinaison de l'acide obéticholique et de l'élafibranor et que, par conséquent, l'élafibranor ne devrait pas être remboursé lorsqu'il est utilisé dans cette combinaison.
- **Impact budgétaire** : L'impact budgétaire estimé est très sensible aux hypothèses concernant l'admissibilité au remboursement public, la part de marché de l'acide obéticholique et le taux d'adoption de l'élafibranor. Le CCEM constate une grande divergence entre les hypothèses formulées par le promoteur et celles formulées par CDA-AMC en consultation avec des médecins ayant une expertise clinique du domaine à l'étude. Ces divergences se traduisent par un impact

budgétaire estimé sur trois ans sept fois plus grand. Les décisions concernant l'adoption de l'élafigranor doivent être guidées par les meilleures estimations des taux actuels d'utilisation de l'acide obéticholique, en particulier dans le contexte de la place de l'acide obéticholique dans le traitement, tel que décrit précédemment. L'incertitude de l'estimation de l'impact budgétaire est aggravée par les problèmes méthodologiques que pose le modèle présenté par le promoteur. Une autre analyse réalisée à l'aide d'un outil validé conçu par CDA-AMC estime un impact budgétaire encore plus important, bien que cette autre estimation ne tienne pas compte des taux de mortalité propres au traitement.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Considérations éthiques**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^s Peter Jamieson (président), Kerry Mansell (vice-président), Morris Joseph, Dennis Ko, Srinivas Murthy, Nicholas Myers, Krishnan Ramanathan, Marco Solmi, Edward Xie et Peter Zed, les D^{res} Sally Bean, Trudy Huyghebaert, Christine Leong et Alicia McCallum, et MM. Daryl Bell et Dan Dunsky.

Date de la réunion : 24 avril 2025.

Absences : Deux membres.

Conflits d'intérêts : Aucun.



Canada's Drug Agency
L'Agence des médicaments du Canada

Drugs, Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.

ISSN : 2563-6596

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) est une organisation pancanadienne de la santé. Créée et financée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, notre organisation a le mandat d'améliorer la coordination, l'harmonisation et la valeur publique dans le domaine des médicaments et des technologies de la santé au pays. Nous fournissons aux têtes dirigeantes des systèmes de santé des données probantes et des conseils indépendants pour les aider à prendre des décisions éclairées sur les médicaments, les technologies de la santé et les systèmes de santé, et nous collaborons avec des partenaires nationaux et internationaux afin de renforcer notre influence collective.

Avis de non-responsabilité : Bien que CDA-AMC ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu au moment de la publication, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'utilisation de ces renseignements est soumise au présent avis et aux modalités d'utilisation qui se trouvent au cda-amc.ca/fr.

Les renseignements que renferme le présent document sont rendus accessibles uniquement à titre informatif et éducatif, et ne sauraient se substituer à une opinion ou à un avis médical, au discernement ou au jugement clinique dans la prise en charge chez un patient ou une patiente en particulier ni à tout autre jugement professionnel dans un contexte de prise de décisions. Vous acceptez l'entière responsabilité de l'utilisation des renseignements et vous vous y fiez à vos propres risques.

CDA-AMC n'appuie ni ne promeut quelque information, thérapie, médicament, traitement, produit, processus ou service que ce soit. Les points de vue et les opinions de tierces parties figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de CDA-AMC. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (en activité sous le nom de CDA-AMC) et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au document.

Toute question ou demande d'information sur ce rapport peut être adressée à Demandes@CDA-AMC.ca.