Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

BYLVAY[MC]

Prurit associé à la cholestase intrahépatique familiale progressive

Avis transmis au ministre en avril 2024

Marque de commerce : Bylvay
Dénomination commune : Odévixibat
Fabricant : Medison
Forme : Capsule
Teneurs : 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 1 200 mcg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Bylvay[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du prurit associé à la cholestase intrahépatique familiale progressive (CIFP), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement du prurit chez les patients atteints d'une forme grave de cholestase intrahépatique familiale progressive (CIFP) de type 1 ou 2 dont le diagnostic est confirmé par génotypage ou phénotypage, et qui :

  - présentent un prurit cholestatique important malgré la thérapie conventionnelle. Celui-ci est défini par un score de prurit hebdomadaire moyen ≥ 2 points sur l'échelle PRUCISION Observer-reported outcome (PRUCISION ObsRO), basé sur la compilation de 2 scores par jour sur une période d'au moins 2 semaines;
    et
  - ne présentent pas de variant pathogène spécifique prédisant l'absence d'activité résiduelle de la protéine BSEP (pompe d'exportation des sels biliaires);
    et
  - ne présentent pas de cirrhose décompensée;
    et
  - n'ont pas reçu de dérivation hépatobiliaire ni de greffe hépatique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

La demande initiale est autorisée à raison d'une dose quotidienne de 40 mcg/kg pour une période maximale de 6 mois. Une autorisation pour une dose quotidienne de 120 mcg/kg (ne pouvant dépasser 7,2 mg) pourra être obtenue si le soulagement du prurit est insuffisant après un minimum de 3 mois de traitement à la dose quotidienne de 40 mcg/kg.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique objectivé par une réduction du score de prurit moyen hebdomadaire ≥ 1 point sur l'échelle PRUCISION ObsRO par rapport à la valeur précédant l'instauration du traitement, et documenter l'amélioration de la qualité de vie, y compris le sommeil évalué sur une période d'au moins 2 semaines à l'aide, par exemple, de l'échelle PRUCISION ObsRO.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Le traitement doit être arrêté si le patient reçoit une dérivation biliaire ou une greffe hépatique.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès (CDP – Remboursement et accès). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un physicien, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et d'autres cliniciens, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué d'hépatologues pédiatriques et d'un pédiatre spécialisé dont la pratique est axée notamment sur le traitement de maladies rares comme la CIFP, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par le CDP – Remboursement et accès.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'odévixibat est un inhibiteur sélectif et réversible du transporteur iléal des acides biliaires. Il réduit la réabsorption intestinale de ces derniers, ce qui accroît leur clairance. L'odévixibat est indiqué pour « le traitement du prurit chez les patients âgés de 6 mois ou plus atteints de la cholestase intrahépatique familiale progressive (CIFP) ». Il s'administre par voie orale à raison de 1 dose quotidienne de 40 mcg/kg. Si une réponse clinique satisfaisante n'a pas été obtenue après 3 mois de traitement continu, la dose peut être portée à 120 mcg/kg, jusqu'à 1 dose quotidienne maximale de 7 200 mcg.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1re évaluation de Bylvay[MC] par l'INESSS. Elle est réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation alignée avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La CIFP est un groupe hétérogène de maladies génétiques rares, caractérisé par un système de transport et de sécrétion biliaire altéré (Srivastava 2014). Son incidence exacte est inconnue (Baker 2019), mais elle pourrait être de l'ordre de 0,5 à 1 sur 100 000 naissances vivantes (Alam 2022, Davit-Spraul 2009). L'expression phénotypique de la CIFP varie de formes bénignes à graves et peut se présenter en cours de grossesse. Bien que les mêmes variants pathogènes soient responsables de ces différentes présentations cliniques, la forme grave est caractérisée par sa chronicité et les dommages hépatiques progressifs qu'elle engendre.

Il existe de nombreux types de CIFP; les types 1, 2 et 3 sont les plus fréquents et induisent une cholestase, un ictère, une malabsorption des vitamines liposolubles et un prurit important. L'évolution de la maladie peut conduire à une cirrhose accompagnée d'hypertension portale menant à une maladie du foie en phase terminale. En plus de la maladie hépatique, le type 1 est caractérisé par des manifestations extra-hépatiques, dont un retard de croissance, une surdité, de la diarrhée, des pancréatites, une concentration élevée d'électrolytes dans la sueur et une fibrose pulmonaire. Quant au type 2, sa gravité et le risque de cancer hépatique accru qui lui est associé dépendent du niveau d'activité résiduelle de la protéine de la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP). Cette dernière étant limitée au foie, le type 2 n'est pas associé à des manifestations extra-hépatiques (Gunaydin 2018, Melh 2016, Pawlikowska 2010).

Chez les patients atteints de formes graves, le diagnostic est généralement posé tôt dans l'enfance. Il repose sur des critères cliniques, des analyses de laboratoire (p. ex. enzymes hépatiques, acides biliaires sériques) et des examens radiologiques (p. ex. ultrason, cholangiographie). Le diagnostic est confirmé par génotypage. Toutefois, il est possible que certains patients aient une présentation clinique compatible avec la CIFP sans être porteurs d'une mutation causale connue (Baker, Srivastava, Vinayagamoorthy 2021). En fonction des variants pathogènes, la maladie sera plus ou moins grave. Les formes graves sont responsables d'insuffisance hépatique précoce; sans intervention chirurgicale, la survie à 20 ans est d'environ 10 %.

Le traitement de la CIFP repose sur la prise en charge de la cholestase et de ses complications, telles que la malnutrition, les carences nutritionnelles et le prurit. L'amélioration du sommeil et de la qualité de vie est un objectif de traitement important. La physiopathologie du prurit cholestatique est mal comprise, multifactorielle et probablement multisystémique (Bergasa 2014, Langedijk 2021, Rodrigo 2023). Elle pourrait impliquer les acides biliaires, mais la corrélation entre leurs concentrations sériques et l'intensité du prurit demeure incertaine (Bergasa, Langedijk). La prise en charge pharmacologique du prurit se limite actuellement au standard de soins composé principalement d'ursodiol et de rifampicine, thérapie non spécifique. Chez les patients atteints d'une forme grave de la CIFP, le prurit cholestatique est souvent très important malgré les traitements offerts. Bien que plusieurs médicaments soient inscrits sur les listes des médicaments sans restriction, seul l'ursodiol est indiqué pour le traitement des cholestases hépatiques chez les adultes, comme la cirrhose biliaire primitive. En raison de l'efficacité limitée de l'ursodiol et de la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

rifampicine, il est possible que les patients reçoivent d'autres traitements (Alam 2022, Gunaydin, Rodrigo). Les antihistaminiques peuvent aussi être utilisés de façon concomitante afin de favoriser le sommeil, qui est souvent perturbé par le prurit.

Chez les patients ayant un prurit important réfractaire aux traitements pharmacologiques, une prise en charge chirurgicale, dont la dérivation biliaire (externe ou interne) ou la greffe hépatique, peut devenir nécessaire (Alam, Henkel 2019). La dérivation biliaire externe permet d'améliorer transitoirement le prurit de façon partielle ou complète chez la moitié des patients; sa durée d'efficacité est très variable (Kavallar 2023, Van Wessel 2020, Van Wessel 2021). Cette procédure, peu pratiquée au Québec, est associée à des complications liées à la stomie, à des risques de déshydratation et de déséquilibres électrolytiques dus à la diarrhée cholérétique, à des obstructions intestinales et à un risque accru de cancer du côlon (Rodrigo). Quant à la dérivation biliaire interne, elle est généralement considérée comme moins efficace. En présence de cirrhose ou de maladie hépatique terminale, la greffe hépatique sera privilégiée. Cette dernière est généralement curative chez les patients n'ayant pas de manifestations extra-hépatiques. La survie postgreffe des patients à 5 ans est de l'ordre d'au moins 95 %, mais cette procédure invasive implique une prise à vie d'immunosuppresseurs, un risque d'infections et de rejet. La proportion exacte de patients recevant une greffe uniquement en raison du prurit est incertaine en raison du caractère très hétérogène de la maladie (Vinayagamoorthy).

Besoin de santé

Malgré le standard de soins, la plupart des patients atteints d'une forme grave de CIFP n'obtiennent pas un contrôle adéquat du prurit, ce qui conduit à des perturbations du sommeil, de l'humeur et de la concentration (Baker, Gwaltney 2022). Il affecte grandement la qualité de vie des patients et des proches aidants (Kamath 2015, Mighiu 2022). Il existe donc un besoin important de traitements efficaces permettant d'atteindre un niveau de maîtrise du prurit compatible avec une qualité de vie acceptable. Chez plusieurs patients gravement atteints, le prurit chronique est tellement débilitant qu'il peut mener à l'indication d'interventions chirurgicales. L'évitement de ces interventions constituerait un avantage compte tenu des nombreuses complications qui leur sont associées.

De plus, des options supplémentaires capables de ralentir la progression de la maladie hépatique sont recherchées afin de limiter ses complications (p. ex. carences vitaminiques, retard de croissance) et de retarder le recours aux options de traitement plus invasives en raison de la maladie hépatique.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude PEDFIC1 (Thompson 2022) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Les résultats d'analyses intermédiaires de l'étude à long terme PEDFIC2 (Thompson 2023a, Thompson 2023b) ont également été considérés. De plus, l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte, ajustée par appariement et non ancrée (Hansen 2023).

<u>Étude PEDFIC1</u>

Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'odévixibat à celles du placebo. Il a été réalisé sur 62 patients ayant reçu un diagnostic de CIFP de type 1 ou 2 confirmé génétiquement. Pour être admis, les patients devaient être âgés de 6 mois à 18 ans, peser ≥ 5 kg, présenter des concentrations sériques d'acides biliaires ≥ 100 µmol/l et avoir un score de prurit ≥ 2 points sur l'échelle PRUCISION évalué par le proche aidant

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

(*Observer-reported outcome* ou ObsRO), ci-après appelée PRUCISION ObsRO. Ce score devait être accompagné d'antécédents de prurit important, selon l'évaluation du clinicien. Les patients présentant des variants pathogènes du gène *ABCB11* prédisant l'absence d'activité résiduelle de la protéine BSEP étaient exclus. Les patients ayant subi une dérivation biliaire dans les 6 mois précédant la répartition aléatoire, ceux ayant déjà subi une greffe hépatique ainsi que ceux présentant une cirrhose décompensée ou toute autre maladie du foie concomitante étaient également exclus. La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon le type de CIFP (type 1 ou 2) et l'âge du patient (≥ 6 mois à 5 ans, 6 à 12 ans ou 13 à 18 ans). Les patients ont été répartis en 3 groupes pour recevoir, par voie orale 1 fois par jour, l'odévixibat à la dose de 40 mcg/kg, l'odévixibat à raison de 120 mcg/kg ou un placebo. Les patients pouvaient recevoir le standard de soins de façon concomitante, ce qui pouvait notamment inclure l'ursodiol et la rifampicine, à condition que le traitement soit stable depuis au moins 4 semaines précédant le recrutement. Aucun ajustement posologique n'était permis. Les traitements ayant un effet sur les acides biliaires n'étaient pas permis.

Le traitement devait être interrompu si un patient développait une diarrhée accompagnée d'au moins 1 autre signe ou symptôme concomitant (p. ex. sang dans les selles, vomissements) ou en cas de persistance de la diarrhée pendant ≥ 7 jours. Le patient pouvait reprendre le traitement à la disparition des symptômes; il devait toutefois être cessé définitivement si la diarrhée réapparaissait dans la semaine suivant la reprise, sans autre étiologie possible. Le traitement devait être interrompu et une surveillance accrue, réalisée en cas d'élévation des concentrations d'alanine aminotransférase (ALT), d'aspartate aminotransférase (AST), de bilirubine ou du rapport international normalisé (RIN) au-delà des valeurs seuils. L'arrêt définitif du traitement était prévu en cas de survenue d'un événement de décompensation hépatique (p. ex. hémorragie variqueuse, ascite, encéphalopathie hépatique) ou d'une hépatotoxicité médicamenteuse probable ou possible.

Deux coparamètres d'évaluation principaux ont été employés afin de répondre aux exigences réglementaires de la Food and Drug Administration (FDA) et de l'European Medicines Agency (EMA). Le coparamètre principal évalué pour la FDA est la proportion de patients ayant atteint une réponse sur l'échelle PRUCISION ObsRO, définie par l'atteinte d'un score de prurit ≤ 1 point à 24 semaines ou une diminution ≥ 1 point à 24 semaines par rapport à la valeur initiale. Le coparamètre principal pour l'EMA évalue la proportion de patients présentant une réduction ≥ 70 % de la concentration d'acides biliaires à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale ou atteignant une valeur de ≤ 70 µmol/l à la semaine 24. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), les coparamètres principaux ont été testés selon une approche hiérarchisée au seuil de signification unilatéral de 0,025. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter modifiée incluant tous les patients répartis aléatoirement et ayant reçu au moins 1 dose de traitement, sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude PEDFIC1 (FDA 2021, Thompson 2022)

Coparamètres d'évaluation principaux	Odévixibat 40 mcg/kg[a] (n = 23)	Odévixibat 120 mcg/kg[a] (n = 19)	Placebo[a] (n = 20)
Réponse sur l'échelle PRUCISION ObsRO[b,c]	58,3 %	51,8 %	30,1 %
Différence par rapport au placebo[d]	28,23 %	21,71 %	
IC95 %	9,83 à 46,64 %	1,87 à 41,54 %	
Valeur p[e]	0,0019	0,0163	
Réponse — Réduction des acides biliaires[f]	43,5 %	21,1 %	0 %
Différence par rapport au placebo[g]	44,1 %	21,6 %	
IC95 %	23,6 à 64,6 %	-0,5 à 43,8 %	
Valeur p[e]	0,0015	0,0174	

EMA : European Medicines Agency; FDA : Food and Drug Administration; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; ObsRO : *Observer-reported outcome.*

a Les patients pouvaient recevoir le standard de soins, lequel pouvait notamment inclure l'ursodiol et la rifampicine.

b Coparamètre principal évalué pour la FDA : L'échelle PRUCISION ObsRO est un instrument comprenant 9 questions évaluant la gravité du prurit et la qualité du sommeil; elle est remplie par un proche aidant. Seule la question 1 (valeurs du matin et du soir combinées) est utilisée pour évaluer directement la gravité du prurit dont le score de 5 points varie de 0 (absence de prurit) à 4 (pire prurit imaginable). La réponse est définie par l'atteinte d'un score ≤ 1 point à 24 semaines ou une diminution ≥ 1 point à 24 semaines par rapport à la valeur initiale.

c Résultats exprimés en proportion de patients; différence des moindres carrés avec ajustement sur les facteurs de stratification.

d Différence de la moyenne des moindres carrés.

e Valeur p ajustée avec un seuil unilatéral prédéfini de signification de 0,025.

f Coparamètre principal évalué pour l'EMA : La réponse est définie par la proportion de patients présentant une réduction ≥ 70 % de la concentration d'acides biliaires à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale ou atteignant une valeur de ≤ 70 µmol/l à la semaine 24; résultats exprimés en proportion de patients.

g Différence entre les proportions avec ajustement sur les facteurs de stratification.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable.
- Le nombre de patients inclus dans l'étude est faible (n = 62), mais acceptable compte tenu de la rareté de la CIFP.
- Les risques de biais de sélection et de détection sont considérés comme faibles. Quant au risque de biais d'attrition, il semble relativement élevé étant donné qu'un total de 13 patients (21 %) ont abandonné le traitement (odévixibat 40 mcg/kg : 22 %; odévixibat 120 mcg/kg : 16 %; placebo : 25 %). Toutefois, le transfert précoce (avec ≥ 12 semaines de traitement) de 11 de ces patients dans l'étude de prolongation PEDFIC2 en raison d'une perception de manque d'efficacité ou d'un prurit intolérable a précédé l'amendement #n° 6 du protocole permettant un tel transfert seulement en cas d'aggravation des symptômes. Cela entache l'interprétation des résultats.
- La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon des éléments cliniquement pertinents (type de CIFP et âge). Le génotype et la gravité du prurit auraient également été des facteurs de stratification pertinents en raison de leur influence importante sur le pronostic et donc sur l'effet du traitement.
- Certaines caractéristiques initiales ne sont pas bien équilibrées entre les groupes, notamment l'âge (odévixibat 40 mcg/kg : 3,2 ans; odévixibat 120 mcg/kg : 4,9 ans; placebo : 2,8 ans) et les concentrations sériques d'acides biliaires (odévixibat 40 mcg/kg : 228 µmol/l; odévixibat 120 mcg/kg : 189 µmol/l; placebo : 255 µmol/l). Ces déséquilibres pourraient favoriser le groupe odévixibat 120 mcg/kg, notamment puisqu'un âge plus élevé avec un foie natif est suggestif d'une présentation clinique moins grave, selon les cliniciens consultés. Toutefois, le score de prurit à

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

l'inclusion est similaire entre les groupes, ce qui mitige le risque de biais. Parmi les autres déséquilibres, mentionnons la proportion de patients qui recevaient de la rifampicine (odévixibat 40 mcg/kg : 57 %; odévixibat 120 mcg/kg : 58 %; placebo : 85 %) et de l'ursodiol (odévixibat 40 mcg/kg : 83 %; odévixibat 120 mcg/kg : 68 %; placebo : 90 %) ainsi que les concentrations d'ALT (odévixibat 40 mcg/kg : 83 U/l; odévixibat 120 mcg/kg : 59 U/l; placebo : 56 U/l).

- L'évaluation de l'effet du traitement sur la réduction du prurit, coparamètre principal, est cliniquement pertinente puisque le prurit est le symptôme cardinal de la CIFP. L'échelle PRUCISION ObsRO comprend 9 questions évaluant la gravité du prurit et la qualité du sommeil. Seule la 1re question, consistant à évaluer l'intensité du prurit sur une échelle de 5 points allant d'un score de 0 (absence de prurit) à 4 (pire prurit imaginable), porte sur le prurit. Selon les cliniciens et afin d'éviter un potentiel effet plafond, il aurait été préférable que l'échelle comporte plus de points. Il a été déterminé que la variation minimale cliniquement significative pour le score de prurit par rapport à la valeur initiale est de 1 point (Gwaltney 2022); cette valeur est toutefois incertaine, puisque l'échelle PRUCISION ObsRO a été développée par le fabricant et qu'elle n'a pas été validée en dehors du contexte de l'étude pivot. Les cliniciens consultés la considèrent somme toute comme raisonnable.
- L'autre coparamètre d'évaluation principal portant sur la variation des concentrations sériques d'acides biliaires est jugé non cliniquement pertinent par les cliniciens consultés, puisque leur corrélation avec l'intensité du prurit demeure incertaine (Bergasa 2014, Langedijk 2021, Pfister 2023, Rodrigo 2023, van Wessel 2020, van Wessel 2021); pour cette raison, ces variations ne sont pas mesurées en pratique clinique.
- Les paramètres d'évaluation secondaires portent notamment sur le sommeil et la qualité de vie, paramètres pertinents en raison de l'impact important du prurit associé à la CIFP sur ces derniers. De l'avis des cliniciens consultés, les questions de l'échelle PRUCISION ObsRO portant sur le sommeil sont similaires à celles utilisées en pédiatrie générale. Ils estiment toutefois que le *Pediatric Quality of Life* (PedsQL) n'est pas adéquat pour l'évaluation de la qualité de vie d'enfants atteints de CIFP. Néanmoins, ils ont bon espoir qu'une amélioration du sommeil procurée par la réduction du prurit s'accompagne nécessairement d'une amélioration de la qualité de vie.
- La durée de suivi de 24 semaines est courte pour une maladie chronique, mais acceptable pour juger de l'efficacité à court terme. Elle est d'autant plus acceptable que le délai d'action du traitement semble court, soit dès la 4e semaine, et que son effet maximal est atteint rapidement (8 semaines).
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les coparamètres principaux d'évaluation parmi lesquels le prurit est considéré comme cliniquement important. Quant aux paramètres secondaires, ils sont tous de nature exploratoire en l'absence d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses, ce qui est déploré.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont généralement jugés adéquats, à l'exception de l'inclusion de patients ayant eu une dérivation biliaire plus de 6 mois avant la répartition aléatoire. Selon les cliniciens consultés, les patients ayant eu une dérivation biliaire ne recevraient pas l'odévixibat par la suite étant donné que ces interventions visent toutes 2 l'interruption du cycle entérohépatique. De surcroît, pour être admissibles, les patients devaient avoir un score de prurit ≥ 2 points (ce qui correspond à un prurit modéré), niveau d'intensité qui semble ne pas correspondre à celui qui justifierait le recours à un traitement comme l'odévixibat. Cette incertitude est toutefois mitigée

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

par le fait que ce score devait être accompagné d'antécédents de prurit important déterminés par le clinicien. Par ailleurs, l'exclusion des patients atteints d'un autre type de CIFP, tel le type 3, est pertinente puisque la physiopathologie du type 3 est différente de celle des patients atteints des types 1 et 2, soit ceux ayant été recrutés dans l'essai. De surcroît, les patients atteints de CIFP de type 3 répondent généralement de façon plus satisfaisante à l'ursodiol et ne seraient donc pas de bons candidats à l'odévixibat, selon les cliniciens consultés. Il en est de même pour les patients présentant des variants pathogènes prédisant l'absence d'activité résiduelle de la protéine BSEP, puisqu'il n'est pas attendu que ces patients bénéficient d'un traitement par l'odévixibat considérant son mécanisme d'action.

- Tous les patients inclus dans l'étude ont été génotypés, ce qui correspond à la pratique clinique québécoise.
- Le groupe ayant reçu la dose de 120 mcg/kg n'a pas reçu l'odévixibat selon le schéma posologique recommandé dans la monographie de produit, puisqu'ils n'avaient pas eu une réponse clinique insuffisante après 3 mois de traitement à la dose quotidienne de 40 mcg/kg.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. L'âge médian est de 3,2 ans, la majorité des patients étaient âgés de 6 mois à 5 ans à leur inclusion (76 %) et 3 patients, de ≥ 12 ans. La majorité des patients sont d'origine caucasienne (84 %) et atteints de CIFP de type 2 (75 %). Au départ, les patients présentent un prurit important (score moyen de 3 points) ainsi qu'un retard de croissance (score Z médian pour la taille : -1,7; score Z médian pour le poids : -1,0). Par ailleurs, 8 patients (13 %) avaient subi une dérivation biliaire. La majorité des patients avait besoin d'aide ou d'apaisement pour s'endormir, et de dormir avec un proche. Près de la moitié des participants présentaient des saignements en raison du grattage et moins d'un tiers d'entre eux avaient besoin de prendre des médicaments pour induire le sommeil. Le nombre moyen de réveils nocturnes était élevé (de l'ordre de 9) et le niveau de fatigue éprouvé, d'intensité moyenne.
- De l'avis des cliniciens consultés, les patients ayant été inclus dans l'étude sont en moyenne plus âgés et moins malades que ceux du Québec, ce qui entache quelque peu la validité externe de l'étude.
- Le placebo constitue un comparateur approprié puisque l'odévixibat s'administrerait en ajout au standard de soins, dont l'ursodiol et la rifampicine, que la majorité des patients de l'étude recevaient.

Les résultats des coparamètres principaux de l'étude PEDFIC1 démontrent qu'après un suivi de 24 semaines, l'odévixibat (40 et 120 mcg/kg) est statistiquement supérieur au placebo quant à la proportion de patients atteignant une réponse sur le score de prurit de l'échelle PRUCISION ObsRO. Des résultats exploratoires suggèrent qu'à 24 semaines, les patients ayant reçu l'odévixibat ont obtenu une réduction moyenne du score de prurit d'une ampleur équivalente à la variation minimale cliniquement significative de 1 point par rapport à la valeur initiale (odéxivibat [2 doses confondues] : -1,11 point; placebo : -0,25 point). Les résultats respectifs des 2 doses d'odévixibat suggèrent toutefois que seul le groupe odévixibat 40 mcg/kg a atteint ce seuil de signification clinique (odévixibat 40 mcg/kg : -[redacted], odévixibat 120 mcg/kg : -[redacted]). Par ailleurs, des analyses *post hoc* effectuées par la FDA montrent que la proportion de patients ayant obtenu un score ≤ 1 point à 24 semaines est de 35,3, 29,9 et 13,2 %, dans les groupes 40 mcg/kg, 120 mcg/kg et placebo, respectivement (FDA 2021). Les résultats montrent également que l'odévixibat administré à la dose de 40 mcg/kg est statistiquement supérieur au placebo pour réduire les concentrations sériques d'acides biliaires; le seuil de signification statistique n'est

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

toutefois pas atteint à la dose de 120 mcg/kg après ajustement sur les facteurs de stratification. Bien que peu pertinents cliniquement, ces résultats sont le reflet du mécanisme d'action de l'odévixibat.

Quant aux paramètres de sommeil évalués à l'aide de l'échelle PRUCISION ObsRO par les proches aidants, les résultats observés entre les semaines 21 à 24 par rapport aux valeurs de base chez les patients ayant reçu l'odévixibat (2 doses confondues) ou le placebo sont les suivants :

- Une réduction de 24 % du nombre de jours avec des saignements en raison du grattage, tant chez les patients ayant reçu l'odévixibat que chez ceux du groupe placebo.
- Une réduction de 43 % du nombre de jours au cours desquels les patients ont eu besoin d'aide pour s'endormir dans les groupes odévixibat et de 3 % dans le groupe placebo.
- Une réduction de 44 % du nombre de jours au cours desquels les patients ont eu besoin d'apaisement dans le groupe ayant reçu l'odévixibat et de 7,6 % dans le groupe placebo.
- Une réduction de 42 % du nombre de jours au cours desquels les patients avaient besoin de dormir avec un proche, dans les groupes odévixibat et de 5,5 % dans le groupe placebo.
- Une augmentation de 0,9 % du nombre de jours au cours desquels la prise de médicaments était nécessaire pour induire le sommeil chez les patients ayant reçu l'odévixibat et de 5,5 % dans le groupe placebo.
- Une variation moyenne de -0,3 du réveil nocturne dans les groupes odévixibat et de -0,1 dans le groupe placebo.
- Une diminution de 1,0 point du score de fatigue, évalué sur une échelle de 5 points qui varie de 0 (absence de fatigue) à 4 points (très fatigué), chez les patients ayant reçu l'odévixibat et de 0,5 point dans le groupe placebo.

Ces résultats suggèrent donc que l'odévixibat est supérieur au placebo pour réduire le nombre de jours pendant lesquels il y a un besoin d'aide ou d'apaisement pour s'endormir, ou de dormir avec un proche. Il n'y a pas de différence notable entre les 2 groupes quant à la réduction du nombre de jours avec saignements en raison du grattage, du nombre de réveils nocturnes, du score de fatigue et quant au nombre de jours où la prise de médicaments est requise pour induire le sommeil. En raison de leur nature exploratoire, la prudence est de mise dans l'interprétation de ces résultats.

Il ne semble pas y avoir de différence notable entre les groupes en ce qui a trait à l'évolution de la croissance (taille, poids). Quant aux paramètres hépatiques, les résultats suggèrent une stabilisation, voire une évolution présentant une tendance favorable chez les patients ayant reçu de l'odévixibat comparativement à ceux du groupe placebo. Compte tenu du caractère exploratoire de ces résultats, aucune conclusion ne peut être tirée concernant l'impact de l'odévixibat sur l'évolution de la maladie hépatique.

<u>Étude PEDFIC2</u>

Il s'agit d'une étude non comparative de 72 semaines intégrant tant des participants de l'étude PEDFIC1 que des nouveaux, et au cours de laquelle les patients recevaient l'odévixibat à devis ouvert. Les patients recevaient la dose de 120 mcg/kg, quelle que soit la réponse obtenue à la dose de 40 mcg/kg dans l'étude PEDFIC1, ce qui limite la portée clinique des résultats. Des 62 patients inclus dans PEDFIC1, 60 étaient admissibles à PEDFIC2 et 53 ont choisi d'y participer. Au moment de l'analyse à 24 semaines (date limite de collecte des données : juillet 2020), 34 patients ayant reçu de l'odévixibat dans PEDFIC1 (cohorte 1A) avaient une exposition allant jusqu'à 48 semaines, alors que 19 patients ayant reçu le placebo

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

(cohorte 1B) et 16 nouveaux patients naïfs à l'odévixibat (cohorte 2) avaient une exposition maximale de 24 semaines.

Les résultats de ces analyses intermédiaires à 24 semaines suggèrent que 33 % des patients de la cohorte 1A (données disponibles pour 26 des 34 patients) avaient une réponse au prurit. Quant aux patients des cohortes 1B et 2 (données disponibles pour 11 et 5 patients, respectivement), 56 et 62 % avaient une réponse au prurit, respectivement. En raison de la nature exploratoire et intermédiaire de ces résultats, la prudence est de mise concernant l'effet de l'odévixibat. Par ailleurs, les 7 patients qui avaient répondu à la dose de 40 mcg/kg dans PEDFIC1 continuaient de répondre au traitement après 24 semaines de traitement à la dose de 120 mcg/kg dans PEDFIC2 (FDA 2021). Des 9 non-répondants à la dose de 40 mcg/kg dans PEDFIC1, 4 ont obtenu une réponse après avoir reçu la dose de 120 mcg/kg dans PEDFIC2 et 5 patients ont continué à ne pas répondre. L'absence de groupe témoin, le devis ouvert, le faible nombre de patients et le fait que 3 des 8 patients qui ne répondaient pas à la dose de 120 mcg/kg à la fin de PEDFIC1 ont finalement répondu à cette même dose dans PEDFIC2 limitent la capacité à conclure quant aux bénéfices procurés par une augmentation de la dose en cas de non-réponse à la dose de 40 mcg/kg.

Quant aux paramètres de sommeil, les résultats suggèrent un maintien ou une amélioration chez les patients de la cohorte 1A.

Des données issues d'analyses intermédiaires allant jusqu'à ≥ 96 semaines sont également consultables (date limite de collecte des données : janvier 2022). Les résultats présentés proviennent de patients ayant participé à l'étude de prolongation PEDFIC2 de 72 semaines ainsi que de patients qui ont décidé de poursuivre dans une étude d'extension optionnelle (jusqu'à ce que le médicament soit commercialisé) après avoir terminé PEDFIC2.

Les résultats de ces analyses suggèrent que l'efficacité quant au soulagement du prurit se maintient jusqu'à 96 semaines; les données d'efficacité ne sont toutefois disponibles que pour 17 patients. Par ailleurs, les scores Z de croissance et de taille semblent augmentés par rapport à la valeur initiale (n = 36). La ventilation des données d'efficacité selon la provenance des patients n'est pas présentée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Innocuité

Étude PEDFIC1

Sommaires des effets indésirables observés dans l'étude pivot PEDFIC1 (Thompson 2022)

Événements indésirables (EI)	Odévixibat 40mcg/kg (n = 23)	Odévixibat 120 mcg/kg (n = 19)	Placebo (n = 20)
EI tous types, n (%)[a]	19 (83 %)	16 (84 %)	17 (85 %)
EI graves, n (%)[b]	0	3 (16 %)	5 (25 %)
EI liés au foie, n (%)[c]	5 (22 %)	6 (32 %)	4 (20 %)
EI menant à l'arrêt du traitement, n (%)	0	1 (5 %)[d]	0

ALT : Alanine aminotransférase.

a La majorité des EI sont d'intensité légère ou modérée.

b Aucun EI grave associé à la prise de l'odévixibat

c Les plus communs des EI liés au foie étaient l'augmentation des ALT (odévixibat : 3 patients [7 %]; placebo : 0 patient) et l'augmentation de la bilirubine sérique (odévixibat : 2 patients [5 %]; placebo : 1 patient)

d Un patient du le groupe odévixibat 120 mcg/kg a cessé complètement le traitement en raison d'un effet indésirable (diarrhée). Cet événement a été jugé lié au traitement (EMA 2021).

La majorité des effets indésirables sont de nature gastro-intestinale, ce qui est attendu considérant le mécanisme d'action de l'odévixibat. Bien que leur fréquence semble généralement liée à la dose, ce n'est pas le cas pour la diarrhée (odévixibat 40 mcg/kg : 39 %; odévixibat 120 mcg/kg : 21 %; placebo : 10 %). Chez les patients ayant reçu de l'odévixibat, 2 cas de diarrhée pour chaque dose ont été jugés comme étant liés au traitement (EMA 2021). Les déséquilibres quant à l'âge moyen à l'inclusion, notamment, qui est plus faible dans le groupe 40 mcg/kg (3,2 ans) que dans le groupe 120 mcg/kg (4,9 ans), pourraient en partie expliquer cela, puisque les enfants plus jeunes ont des selles plus fréquentes et présentent un plus grand risque d'épisodes de diarrhée.

Quant aux interruptions de traitement en raison d'effets indésirables (n = 10), elles ont été rapportées chez davantage de patients ayant reçu de l'odévixibat (9 sur 42; 21 %) que chez ceux du groupe placebo (1 sur 20; 5 %), avec une incidence plus élevée chez ceux ayant reçu la dose de 120 mcg/kg (6 sur 19; 32 %) que chez ceux ayant reçu la dose de 40 mcg/kg (3 sur 23; 13 %). Chez 7 de ces patients, l'interruption était liée à des anomalies du bilan hépatique; le Comité de surveillance de la sécurité des données a jugé toutes ces anomalies comme étant liées à la maladie hépatique et non à la prise du médicament. Tous ces patients, sauf 1, se sont intégrés dans l'étude de prolongation PEDFIC2. Par ailleurs, 2 patients (11 %) ayant reçu la dose de 120 mcg/kg ont interrompu le traitement en raison de diarrhées d'une durée ≥ 7 jours, ce qui n'est arrivé à aucun patient des groupes odévixibat 40 mcg/kg et placebo (FDA 2021). Un de ces 2 patients a cessé le traitement en raison de la diarrhée. Finalement, aucune décompensation hépatique ni aucun décès n'ont été rapportés.

Étude PEDFIC2

À la date limite de collecte des données de prolongation de 24 semaines (juillet 2020), la durée médiane d'exposition est de 43,1 semaines pour la cohorte 1A et de 36,1 et 19,4 semaines pour les cohortes 1b et 2. Il y a eu 3 abandons en raison d'un effet indésirable, tous jugés non liés au traitement, soit 1 patient de la cohorte 1B (cholestase suivie de dérivation biliaire) et 2 patients de la cohorte 2 (1 patient avec pancréatite aigüe, qui était connu pour des antécédents de pancréatite chronique, et 1 patient avec

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

splénomégalie, jaunisse, hypophagie et perte de poids, dont le dossier n'était pas complet au moment de la date de collecte des données). Aucun nouveau signal d'innocuité n'a été observé.

À la date de collecte des données de prolongation à plus long terme (janvier 2022), 36 patients avaient ≥ 96 semaines d'exposition à l'odévixibat. Aucun abandon en raison d'un effet indésirable ni aucun nouveau signal d'innocuité n'a été observé.

Revue de rapport de cas
Finalement, une revue de rapport de cas, de 2010 à 2023, n'a détecté aucun décès associé à la prise d'un inhibiteur sélectif et réversible du transporteur iléal des acides biliaires (Hüpper 2023).

Comparaison indirecte
Le fabricant a fourni une comparaison indirecte ajustée par appariement et présentée sous forme d'affiche, ayant pour but de comparer l'efficacité de l'odévixibat (études PEDFIC1 et 2), notamment quant au risque de survenue d'un 1er événement (défini par la survenue soit d'une dérivation biliaire, d'une greffe hépatique ou d'un décès), à celle de patients recevant le standard de soins (cohorte *Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion* [NAPPED]) chez des patients atteints de CIFP de type 1 ou 2. Bien que l'affiche rapporte que les données de la cohorte NAPPED ont été extraites en date du 23 février 2020 pour l'appariement, le nombre de patients n'y est pas mentionné.

Le format de publication limite l'information requise pour apprécier adéquatement la méthodologie de cette comparaison et la pertinence de l'avoir réalisée faute d'avoir présenté le degré d'hétérogénéité des cohortes comparées. Les covariables utilisées dans le processus d'appariement et la méthode ayant conduit à l'appariement de 80 patients de la cohorte NAPPED avec 69 patients des études PEDFIC ne sont pas présentées. Par ailleurs, les résultats présentés portent sur un nombre très limité d'événements. Compte tenu de l'importance de ces limites, aucune conclusion ne peut être tirée des résultats de cette comparaison indirecte.

Perspective du patient
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une communication de la Fondation canadienne du foie faisant état d'un sondage conduit en 2023 en collaboration avec le *PFIC Advocacy and Resource Network*. Ce sondage avait pour but de cibler les principales préoccupations des patients atteints de CIFP et celles de leurs proches aidants. Au total, 14 réponses de patients et proches aidants ont été recueillies. Parmi les répondants, 5 personnes étaient canadiennes et 5 personnes ont indiqué avoir fait l'expérience de l'odévixibat, principalement en participant à une étude clinique.

Les familles ayant participé au sondage ont exprimé des sentiments d'impuissance, d'angoisse et de frustration. Les répondants ont indiqué que les symptômes de la CIFP ont gravement affecté la vie de leurs proches ainsi que leur capacité à réaliser des activités de la vie quotidienne et de la vie domestique. Ils ont indiqué que le symptôme ayant davantage de conséquences sur la santé physique et mentale est le prurit grave. En effet, les démangeaisons affectent la qualité de vie sur plusieurs plans tels que le sommeil (trouble, privation), la douleur, l'automutilation (et les risques d'infection associés), l'humeur générale (stress, morosité), la concentration et l'alimentation (perte d'appétit).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

D'après les données recueillies, l'efficacité perçue des traitements sur le prurit semble insuffisante ou limitée. Le besoin de santé concernant la gestion du prurit grave au quotidien est important. Parmi les attentes formulées par les patients consultés, un meilleur soulagement du prurit afin d'améliorer la qualité de vie (p. ex. sommeil, alimentation, humeur, croissance) ainsi qu'un médicament qui pourrait freiner la progression de la maladie hépatique ont été évoqués. L'évitement des interventions chirurgicales est également important.

Les répondants ayant fait l'expérience de l'odévixibat ont mentionné avoir eu un soulagement significatif du prurit, et ce, en quelques jours pour certains d'entre eux. Un parent mentionne que le score de prurit de son enfant est passé de 5 points (le pire prurit) à 0 point (aucun prurit). Un autre a rapporté que son enfant n'a pas eu d'effet indésirable pendant 1 an et qu'après cette période, la diarrhée a été considérée comme étant partiellement due au traitement; une tentative d'ajustement de la dose à la baisse était en cours au moment du sondage.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 1 communication commune de 5 gastro-entérologues pédiatres. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

L'incidence de la CIFP au Québec est estimée à environ 2 à 3 patients tous les 10 ans. Actuellement, il y aurait 2 patients non greffés au Québec. Le génotypage est effectué systématiquement et confirme le diagnostic de la majorité des patients. Bien que le génotypage ait remplacé les biopsies (analyse histologique hors Québec), ces dernières peuvent être nécessaires en l'absence de mutation causale connue et lorsque le tableau clinique est ambigu. Le diagnostic est posé dans les 6 premiers mois de vie, surtout pour les types 1 et 2. Étant donné que les formes grave et bénigne de CIFP partagent les mêmes variants pathogènes, leur distinction repose sur le caractère transitoire de la forme bénigne. Bien que la forme bénigne puisse entraîner un prurit important pendant un épisode transitoire, elle ne laisse pas de séquelles (fibrose) lorsqu'elle s'améliore, ce qui entraîne un meilleur pronostic. De plus, il y a absence de prurit entre les épisodes, alors les patients atteints de la forme grave n'ont aucun répit. Contrairement aux patients atteints de la forme grave, ceux atteints d'une forme bénigne ont typiquement une réponse thérapeutique au standard de soins, ce qui complète la distinction.

<u>Prise en charge actuelle et besoin de santé</u>

La prise en charge actuelle de la CIFP vise à gérer la cholestase et ses complications associées, telles que la malnutrition et les carences nutritionnelles, ainsi que le prurit chronique. Les cliniciens consultés ont souligné que certains retards de croissance ne pourront jamais être rattrapés malgré un plan de nutrition agressif. La prise en charge pharmacologique du prurit repose principalement sur l'utilisation de l'ursodiol et de la rifampicine, ce qui constitue le standard de soins. Chez les patients atteints de la forme grave de CIFP de type 1 ou 2, ces traitements sont toutefois inefficaces. Étant donné que la réponse dépendra des variants pathogènes, les cliniciens consultés mentionnent que des patients moins gravement atteints pourraient avoir un certain niveau de réponse au standard de soins.

Chez plusieurs patients gravement atteints, le prurit chronique est tellement débilitant qu'il peut mener à l'indication d'interventions chirurgicales invasives. La dérivation biliaire est une option de 1re intention chez les patients présentant des variants pathogènes compatibles et sans maladie hépatique terminale.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Toutefois, en raison de la rareté de la maladie, elle est peu pratiquée au Québec. Les cliniciens consultés ont à cet égard souligné l'importance de consolider l'expertise dans un seul centre. Dans les 25 dernières années, il y aurait eu 3 dérivations biliaires effectuées au Québec, toutes réalisées chez des nourrissons. Dans la communication reçue, les cliniciens mentionnent que la dérivation biliaire procure une amélioration de la survie du foie natif, mais constitue une chirurgie invasive nécessitant la réalisation d'une stomie, ce qui est inacceptable pour la plupart des familles. De plus, une perte d'efficacité de la dérivation biliaire est attendue, selon les cliniciens consultés. Chez les 3 patients ayant subi cette intervention, la durée d'efficacité de celle-ci varie de 4 à 5 ans jusqu'à l'âge adulte. Dans la communication reçue, les cliniciens mentionnent qu'entre 50 et 75 % des patients finissent par requérir une greffe hépatique, cette dernière étant associée à une morbimortalité importante liée à l'intervention chirurgicale majeure et l'immunosuppression à vie qu'elle implique. La décision de recourir à la greffe est dictée par la présentation clinique de la maladie. Les patients présentant une insuffisance hépatique dans les 1ers mois de vie auront besoin d'une greffe d'emblée. D'autres requièrent une greffe en raison du prurit incontrôlable. En contexte pédiatrique de CIFP, les cliniciens consultés mentionnent qu'un taux de mortalité de 5 à 10 % est attendu dans la 1re année suivant la greffe. La plupart des cas de retransplantation surviennent rapidement, soit dans les 3 premiers mois suivant la greffe, en raison notamment de complications vasculaires. Des cas de retransplantation tardive sont également possibles, la plupart en raison de l'abandon des traitements immunosuppresseurs qui causent des épisodes de rejet. Les cliniciens estiment actuellement que la survie du greffon à 10 ans est d'environ 70 à 80 %. Après une greffe de foie, une surveillance des complications intestinales et pancréatiques est effectuée chez les patients atteints du type 1. Quant aux patients atteints du type 2 qui présentent des variants pathogènes spécifiques prédisant l'absence d'activité résiduelle de la protéine BSEP, ils ont un plus grand risque de récidive. En cas de récurrence après la greffe, les patients seront traités notamment par plasmaphérèse pour éliminer les anticorps.

Les cliniciens ont exprimé un besoin de nouveaux traitements soulageant adéquatement le prurit et améliorant le sommeil, la qualité vie et la croissance. Une option qui permettrait de repousser ou d'éviter des interventions chirurgicales invasives constituerait un avantage.

Résultats d'efficacité de l'odévixibat

Les cliniciens estiment que seule la dose de 40 mcg/kg entraîne un bénéfice cliniquement significatif sur l'amélioration du prurit chez les patients atteints de CIFP de type 1 ou 2. Bien qu'ils estiment possible que certains patients puissent bénéficier d'une augmentation de la dose à la suite d'une réponse insatisfaisante à la dose de 40 mcg/kg, ils jugent que l'absence apparente de relation dose-réponse et les taux de réponse plus favorables à la dose de 40 mcg/kg ne permettent pas de conclure quant à la pertinence de la dose de 120 mcg/kg. Ainsi, advenant l'inscription de l'odévixibat sur les listes, ils n'utiliseraient pas la dose de 120 mcg/kg. Dans la communication reçue, les cliniciens mentionnent que les patients atteints de CIFP pourraient bénéficier de l'odévixibat de manière significative et connaître une amélioration de leur qualité de vie, de leur fréquentation scolaire et de leur sommeil. Bien que l'évaluation du sommeil soit de nature exploratoire, les cliniciens consultés sont d'avis qu'une amélioration du prurit, telle que celle procurée par l'odévixibat, serait bénéfique au sommeil. De plus, l'effet potentiel de l'odévixibat sur la croissance, comme suggéré par les résultats d'analyses exploratoires de la phase de prolongation, est jugé non négligeable et prometteur par les cliniciens consultés.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

En moyenne, l'efficacité semble se maintenir dans le temps, ce qui est rassurant. Toutefois, d'après l'expérience clinique avec la dérivation biliaire, une perte d'efficacité dans le temps est attendue avec l'odévixibat étant donné que ce dernier partage le même mécanisme d'action que la dérivation biliaire. Il est, selon les cliniciens consultés, difficile de quantifier cette perte d'efficacité à la lumière des données disponibles; ils pensent que seul davantage de recul permettra d'en juger adéquatement.

Résultats d'innocuité de l'odévixibat

Les cliniciens n'ont pas de préoccupation particulière concernant le profil d'innocuité de l'odévixibat, qu'ils jugent acceptable.

Place de l'odévixibat en pratique

Le mécanisme d'action de l'odévixibat est similaire à celui de la dérivation biliaire; cette dernière interrompt le cycle entérohépatique de façon chirurgicale, tandis que l'odévixibat agit en tant qu'inhibiteur sélectif et réversible du transporteur iléal des acides biliaires. Les cliniciens sont d'avis qu'une thérapie pharmacologique serait préférable à une thérapie chirurgicale. Dans ce cas, l'odévixibat serait utilisé à la place de la dérivation biliaire. Dans ce contexte, l'odévixibat ne serait pas offert aux patients ayant déjà subi une telle intervention ni à ceux ayant subi une greffe, ou dont l'état clinique nécessite une greffe. Selon eux, les patients atteints de CIFP de type 3 ainsi que ceux présentant des variants pathogènes spécifiques prédisant l'absence d'activité résiduelle de la protéine BSEP ne seraient pas candidats à recevoir l'odévixibat. Ces derniers ne répondant pas à la dérivation, il n'est pas attendu qu'ils répondent à l'odévixibat qui présente le même mécanisme d'action. Quant aux patients atteints du type 3, ils répondent normalement de façon plus satisfaisante à l'ursodiol que ceux atteints des types 1 et 2, en raison d'une physiopathologie différente, les cliniciens ne s'attendent pas à ce que ces patients requièrent un traitement comme l'odévixibat ou une chirurgie.

En raison de la nature progressive de la CIFP, les cliniciens consultés mentionnent qu'il est peu probable que la greffe soit évitée suivant la prise d'odévixibat. Dans ce contexte, il est attendu que les patients ne recevraient pas l'odévixibat toute leur vie. Bien qu'il soit plus probable que l'odévixibat puisse retarder le moment de la greffe, les données cliniques ne permettent toutefois pas d'estimer la durée de ce report dans le temps. Finalement, une fibrose liée à l'évolution de la maladie hépatique pourrait se développer malgré une bonne réponse pour le prurit avec l'odévixibat, ce qui rendrait la greffe inévitable.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- La CIFP est un groupe hétérogène de maladies génétiques rares caractérisé par un système de transport et de sécrétion biliaire altéré. Elle s'accompagne d'une cholestase, d'un ictère et d'un prurit chronique important apparaissant généralement précocement dans l'enfance. L'évolution de la maladie hépatique s'accompagne d'un lourd fardeau de morbidité et de mortalité. L'incidence est estimée à 2 à 3 Québécois nouvellement diagnostiqués tous les 10 ans.
- Le soulagement du prurit lié à la CIFP fait appel à des thérapies non spécifiques, notamment à l'ursodiol et la rifampicine. La majorité des patients atteints de formes graves de CIFP y sont réfractaires. Il existe donc un besoin important d'options supplémentaires efficaces afin d'atteindre

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

un niveau de maîtrise du prurit compatible avec une qualité de vie acceptable et de retarder ou éviter le recours à la greffe hépatique qui serait requise uniquement en raison du prurit.

- Les données d'efficacité de l'odévixibat reposent sur une étude de phase III, à répartition aléatoire et à double insu, de qualité méthodologique acceptable. Les données d'efficacité reposent également sur les résultats intermédiaires de sa phase de prolongation à devis ouvert.
- Ses résultats démontrent qu'après 24 semaines de traitement, la proportion de patients atteignant une réponse sur le prurit avec l'odévixibat (40 et 120 mcg/kg) est statistiquement supérieure à celle du groupe placebo.
- L'étude n'était pas conçue pour comparer l'efficacité des 2 doses d'odévixibat. Bien que les cliniciens consultés estiment possible que certains patients puissent bénéficier d'une augmentation de la dose à la suite d'une réponse non satisfaisante avec la dose de 40 mcg/kg, ils jugent que l'absence apparente de relation dose-réponse et les taux de réponse plus favorables avec la dose de 40 mcg/kg ne permettent pas de conclure quant à la pertinence de la dose de 120 mcg/kg.
- Bien que les résultats à plus long terme suggèrent que l'efficacité semble se maintenir jusqu'à ≥ 96 semaines d'exposition, la prudence est de mise dans l'interprétation de ces résultats étant donné qu'ils proviennent d'analyses intermédiaires ne concernant que peu de patients. Selon les cliniciens consultés, une perte d'efficacité avec le temps est toutefois attendue, comme c'est le cas avec la dérivation biliaire, intervention ayant le même mécanisme d'action que l'odévixibat. Il est cependant difficile d'estimer le délai et l'ampleur de cette perte de réponse. Les données évaluées ne permettent pas d'apprécier l'impact de l'odévixibat sur la survie du foie natif.
- La majorité des effets indésirables sont de nature gastro-intestinale, ce qui est attendu considérant le mécanisme d'action de l'odévixibat. Le profil d'innocuité a été jugé favorable par les cliniciens consultés.
- Des analyses suggèrent que l'odévixibat est supérieur au placebo pour améliorer certains paramètres de sommeil. Les cliniciens sont d'avis qu'une amélioration du prurit et du sommeil améliorerait la qualité de vie et pourrait accroître l'appétit et le statut nutritionnel des patients, ce qui pourrait avoir un effet bénéfique sur leur croissance. À cet égard, bien que leur portée demeure très limitée, ils trouvent très encourageant que les résultats des analyses exploratoires conduites sur la phase de prolongation suggèrent un effet favorable sur la croissance.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'odévixibat est reconnue pour le traitement du prurit chez les patients atteints d'une forme grave de cholestase intrahépatique familiale progressive (CIFP).

Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent l'importance du besoin de réduire le prurit cholestatique qui est invalidant et persistant malgré le standard de soins chez la majorité des patients atteints d'une forme grave de CIFP. Les répercussions du prurit sur la qualité de vie du patient sont incontestables, tout comme celles des interventions chirurgicales que ce dernier peut précipiter.
- Ils reconnaissent que l'odévixibat réduit le prurit et adhèrent à l'opinion des cliniciens quant à la signification clinique de son effet. Bien que l'étude ne soit pas conçue pour comparer

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

l'efficacité entre les doses, l'absence d'une relation dose-réponse soulève un doute quant à la pertinence de la dose de 120 mcg/kg.

- Malgré l'absence de données démontrant cette possibilité, les membres trouvent encourageant que les cliniciens consultés considèrent l'odévixibat comme une option autre que la dérivation biliaire, qui pourrait, pour certains patients, retarder le recours à la greffe hépatique.
- Ils conviennent que l'odévixibat pourrait améliorer certains aspects du sommeil, paramètre influençant de façon importante la qualité de vie des patients atteints de CIFP et de leurs proches.
- Les membres estiment que le profil d'innocuité est acceptable.
- Ils sont d'avis qu'en réduisant le prurit et en améliorant le sommeil, l'odévixibat répondrait à un important besoin de santé chez les patients atteints d'une forme grave de CIFP.

JUSTESSE DU PRIX

Les coûts d'acquisition de Bylvay[MC] se trouvent dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Coût d'acquisition de Bylvay[MC]

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement par année[c]
Odévixibat, Caps. Bylvay[MC]	40 mcg/kg/jour. Si une réponse clinique adéquate n'a pas été obtenue après 3 mois de traitement continu, la dose peut être portée à 120 mcg/kg/jour	175,92 $/caps de 200 mcg 351,85 $/caps de 400 mcg 527,77 $/caps de 600 mcg 1 055,55 $/caps de 1 200 mcg	<u>Patients de 6 mois à 2 ans[d] :</u> 63 333 à 316 664 $ <u>Patients de 3 ans à 10 ans[e] :</u> 189 999 à 949 993 $ <u>Patients de 11 ans à l'âge adulte[f,g] :</u> 506 663 à 1 899 986 $
COMPARATEURS			
Standard de soins[h]			s. o.

Caps. : Capsule; s. o. : Sans objet.

a La posologie considérée est celle recommandée dans la monographie de produit.

b Il s'agit des prix de vente garantis par le fabricant.

c Ce calcul tient compte d'une utilisation en continu et d'une adhésion parfaite au traitement. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant. Il est à noter que le calcul repose sur le guide posologique soumis par le fabricant, et que les intervalles de coûts sont présentés pour des doses de 40 mcg/kg en borne inférieure, et pour des doses de 120 mcg/kg en borne supérieure.

d Ce calcul repose sur des poids moyens de 6,7 kg et 11,8 kg, correspondant respectivement au 15e percentile du poids d'un enfant de 6 mois et au 50e percentile du poids d'un enfant de 2 ans.

e Ce calcul est basé sur des poids moyens de 14,1 kg et 31,5 kg, correspondant respectivement au 50e percentile du poids d'un enfant de 3 ans et au 50e percentile du poids d'un enfant de 10 ans.

f Ce calcul est basé sur des poids moyens de 35,5 kg et 61,8 kg, correspondant respectivement au 50e percentile du poids d'un enfant de 11 ans et au 50e percentile du poids d'un adulte de 18 ans.

g Il est à noter que la dose maximale recommandée est de 7 200 mcg par jour.

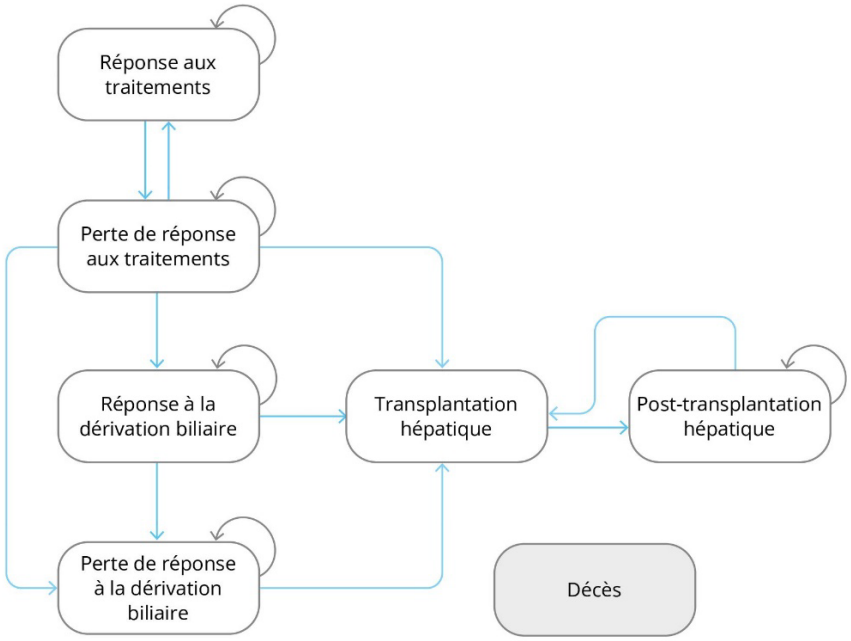
h L'odévixibat s'ajoute au standard de soins constitué essentiellement d'ursodiol et de rifampicine. À des fins de simplification, les coûts associés au standard de soins ne sont pas considérés puisque ces coûts sont non différentiels.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'évaluation de l'efficience de l'odévixibat par l'INESSS repose sur l'examen d'une analyse coût-utilité soumise par le fabricant. Les principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS, les modifications effectuées, les limites relevées ainsi que les résultats obtenus se retrouvent ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS

Type d'analyse	Coût-utilité, selon une approche probabiliste
Population ciblée	Patients atteints de prurit associé à une cholestase intrahépatique familiale progressive (CIFP)
Traitements comparés	Odévixibat en ajout au standard de soins comparativement au standard de soins seul
Perspective de l'analyse retenue	Sociétale
Horizon temporel	10 ans
Modèle et modélisation	Représentation adaptée du modèle de Markov utilisé :  **Note** La transition vers le décès est possible à partir de tous les états de santé. Ces flèches n'ont pas été incluses dans le diagramme à des fins de simplification.
Principales sources des données cliniques	Étude pivot PEDFIC1 et sa prolongation PEDFIC2 (efficacité sur le prurit, innocuité et qualité de vie), comparaison indirecte.
Coûts considérés	D'acquisition du médicament, de suivi clinique, de gestion des effets indésirables, d'hospitalisation, d'analyse biomédicale, de fin de vie, de pertes de productivité.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de l'analyse soumise par le fabricant est adéquate. La structure et les hypothèses retenues dans le modèle sont, pour la plupart, acceptables. Toutefois, en raison de l'incertitude concernant la perte d'efficacité de l'odévixibat à moyen et à long terme, les données de qualité de vie ainsi que les limites de la comparaison indirecte précitées, l'INESSS ne peut évaluer l'efficience de l'odévixibat. Cependant, il s'est servi du modèle pharmacoéconomique du fabricant afin de réaliser des scénarios exploratoires traduisant l'incertitude portant sur la modélisation.

Approche de l'INESSS

- Scénario A : L'INESSS retient l'administration d'une dose de 40 mcg/kg pour l'ensemble des patients.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Scénario B : L'INESSS retient l'administration d'une dose de 120 mcg/kg après 3 mois de traitement continu à la dose de 40 mcg/kg chez les patients n'ayant pas obtenu une réponse satisfaisante à cette dose.
- Scénario C : L'INESSS tient compte d'une dose quotidienne de 40 mcg/kg chez tous les patients et considère les bénéfices conférés par l'odévixibat sur la qualité de vie des proches aidants.

Principales modifications effectuées par l'INESSS

Les modifications suivantes ont été appliquées à l'ensemble des scénarios précités :

- Âge à l'amorce du traitement : Le fabricant se base sur l'âge médian des études cliniques de 4,25 ans pour supposer l'âge auquel les patients commencent le traitement. L'INESSS considère plutôt un âge de 6 mois, en accord avec l'avis des cliniciens consultés.
- Horizon temporel : L'INESSS fixe l'horizon temporel à 10 ans compte tenu de l'incertitude portant sur l'efficacité du traitement à moyen et à long terme.
- Bénéfices sur le report des chirurgies : Le fabricant suppose que la prise de l'odévixibat permet de retarder le recours à la dérivation biliaire et à la greffe hépatique. L'INESSS ne peut adhérer à cette hypothèse compte tenu de l'incertitude portant sur les données de comparaison indirecte. Ainsi, une efficacité similaire de l'odévixibat et du standard de soins est présumée sur ces paramètres.
- Ajustements des valeurs d'utilité : Les valeurs d'utilité associées aux états de santé considérant la présence d'un prurit important ont été ajustées afin de mieux représenter le fardeau du prurit sur la qualité de vie des patients.

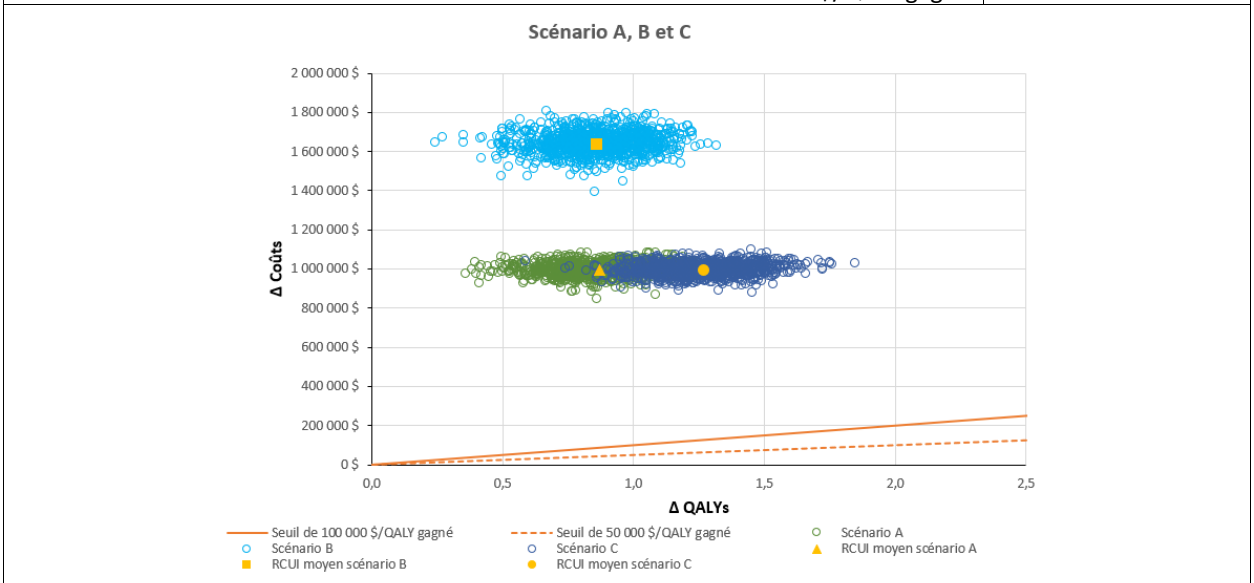
Principales limites et incertitudes relevées par l'INESSS

- Efficacité de la dose de 120 mcg/kg : Une grande incertitude demeure quant à l'efficacité incrémentale de la dose de 120 mcg/kg comparativement à celle de 40 mcg/kg. Ainsi, l'INESSS retient une efficacité similaire des 2 doses. Cela a pour effet d'augmenter le ratio coût-utilité incrémental de la dose de 120 mcg/kg par rapport à celui de la dose de 40 mcg/kg (scénario B).
- Modélisation du parcours de soins : Le modèle du fabricant ne permet pas le retrait de la dérivation biliaire dans le parcours de soins du patient. En effet, le recours à cette intervention est présentement rare au Québec. Notons qu'un scénario excluant la dérivation biliaire serait à l'avantage de l'odévixibat, puisque ce dernier deviendrait la seule option de transition entre le standard de soins et la greffe hépatique.
- Intentions de traitement : L'odévixibat viendrait s'ajouter au standard de soins lorsque ce dernier ne procure plus un soulagement du prurit compatible avec une qualité de vie acceptable. Toutefois, le modèle du fabricant ne permet pas de considérer la séquence de traitement du standard de soins suivi de l'odévixibat en ajout à ce dernier comparativement au standard de soins seul. L'effet sur le ratio coût-utilité incrémental reste incertain.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant Bylvay[MC] au standard de soins pour le traitement du prurit associé aux formes graves de cholestase intrahépatique familiale progressive

	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût ($)	RCUI ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
SCÉNARIO A[a,b,c]	≈0,00	0,87	996 636	1 145 500
SCÉNARIO B[a,b,d]	≈0,00	1,27	995 584	1 909 755
SCÉNARIO C[a,b,e]	≈0,00	0,86	1 641 315	785 422
Pour atteindre les RCUI ci-dessous, le prix de vente garanti de Bylvay[MC] doit être réduit d'au moins :				
Scénario A				
50 000 $/QALY gagné				95 %
100 000 $/QALY gagné				91 %
Scénario B				
50 000 $/QALY gagné				s. o.
100 000 $/QALY gagné				s. o.
Scénario C				
50 000 $/QALY gagné				93 %
100 000 $/QALY gagné				87 %



ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; s. o. : Sans objet.

a Analyse probabiliste qui repose sur 1 000 tirages de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.

b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de référence du fabricant, notamment quant à la répartition des traitements composant le standard de soins et la perte d'efficacité de ce dernier.

c L'utilisation de la perspective du MSSS a un impact marginal sur les résultats. Par ailleurs, selon une approche déterministe, les RCUI des scénarios A, B et C sont de 1 148 472, 1 894 573 et 786 648 $/QALY gagné, respectivement.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX, ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Le prurit de la majorité des patients atteints d'une forme grave de CIFP est réfractaire au standard de soins. Des interventions chirurgicales (dérivation biliaire, greffe hépatique) exigeant des ressources considérables sont souvent nécessaires chez plusieurs patients en raison de la persistance du prurit cholestatique ou d'une maladie hépatique terminale.

Les symptômes de la CIFP ainsi que ses traitements imposent un lourd fardeau aux patients et proches aidants. Le fardeau est multifactoriel et touche plusieurs aspects de la vie. Le prurit réfractaire aux traitements affecte notamment le sommeil et limite la capacité à jouer et à fréquenter l'école. Les patients et proches aidants vivent une détresse émotionnelle en lien avec les complications causées par la maladie, tels les limitations physiques associées aux manifestations extra-hépatiques (p. ex. surdité), le risque de cancer hépatique accru et les retards de croissance. À cela s'ajoute l'anxiété liée à la perspective d'interventions chirurgicales et leurs complications et à la possibilité chez certains patients d'une récurrence de la maladie après la greffe hépatique. Quant à la dérivation biliaire externe, la stomie accroît les défis liés à la vie sociale. En raison de cette charge émotionnelle et des soins incessants qui doivent être prodigués, certains proches aidants doivent arrêter de travailler pendant plusieurs années ou sacrifier leur progression de carrière.

Une diminution du fardeau associé aux interventions chirurgicales et à leurs complications constituerait un bénéfice tangible pour l'ensemble des composantes du système de santé. Toutefois, l'effet de l'odévixibat sur la morbimortalité des patients (croissance, atteintes hépatiques, dérivation biliaire, greffe hépatique) reste à établir.

Test compagnon

Dans le cadre des présents travaux d'évaluation, l'INESSS a procédé de manière simultanée à l'évaluation du test compagnon associé au médicament. Les recommandations relatives au test compagnon de l'odévixibat et issues de cette évaluation sont présentées dans un avis complémentaire (INESSS 2024).

Les tests génétiques servant à discriminer le type de CIFP sont systématiquement demandés au diagnostic. Ils rendent également possible l'identification des patients atteints de CIFP et présentant des variants pathogènes spécifiques prédisant l'absence d'activité résiduelle de la protéine BSEP.

Les hépatologues pédiatriques ont l'autorisation de prescrire eux-mêmes les tests génétiques pour la cholestase. Les échantillons sont analysés dans un laboratoire à l'extérieur du Québec, par séquençage au moyen d'un panel de gènes associés à la cholestase. Les cliniciens consultés sont d'avis que le délai de 2 à 3 semaines pour obtenir les résultats est jugé adéquat. Selon eux, le CHU Sainte-Justine possède l'expertise pour réaliser le test génétique et l'implantation d'un panel de cholestase (à partir des données du séquençage de l'exome) serait judicieuse.

Puisque les tests génétiques sont déjà faits au moment du diagnostic, aucun test supplémentaire lié à l'administration de l'odévixibat n'est à prévoir.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Analyse d'impact budgétaire

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que le coût des traitements et les facteurs influençant ce coût. Après cet examen, l'INESSS juge opportun de le poursuivre de manière plus approfondie en raison de l'incertitude concernant les données épidémiologiques.

Les principales hypothèses de ces analyses ainsi que leurs résultats sont présentés ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs autres)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel cumulatif de personnes sous traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	[redacted], [redacted], et [redacted]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'odévixibat (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	100, 100 et 100 %
Principale provenance de ces parts de marché	[redacted]	En ajout au standard de soins
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Poids moyen (sur 3 ans) :		
Population pédiatrique	[redacted] kg	s. o.[a]
Adultes	[redacted] kg	s. o.[b]
Proportion de patients recevant la dose de 120 mcg/kg	[redacted] %	s. o.[c]
Coût moyen par personne traitée (sur 3 ans)		
<u>Odévixibat 40 mcg/kg + standard de soins :</u>		
Chez la population pédiatrique	[redacted] $[d]	[redacted] $[f]
Chez les adultes	[redacted] $[e]	s. o.[b]
<u>Odévixibat 120 mcg/kg + standard de soins :</u>		
Chez la population pédiatrique	[redacted] $[d]	[redacted] $[f]
Chez les adultes	[redacted] $[e]	s. o.[b]
<u>Standard de soins[g] :</u>		
Chez la population pédiatrique	[redacted] $	0 $
Chez les adultes	[redacted] $	0 $

s. o. : Sans objet.

a L'INESSS tient compte d'une augmentation progressive du poids des patients sur 3 ans, allant d'un âge de 6 mois à un âge de 3,5 ans.

b Considérant l'âge moyen au diagnostic et à l'amorce du traitement ainsi que l'horizon temporel d'analyse, l'INESSS ne considère pas de patients adultes dans ses analyses.

c L'augmentation de la dose quotidienne l'établissant à 120 mcg/kg après 3 mois de traitement continu à la dose de 40 mcg/kg a été considérée chez 100 % des patients en analyse de sensibilité supérieure.

d Ce coût tient compte d'un poids moyen de 16,2 kg, correspondant au 50e percentile du poids d'un enfant de 4,25 ans.

e Ce coût tient compte d'un poids moyen de 76 kg.

f Ce coût tient compte d'un poids moyen de 6,7 kg correspondant au 15e percentile du poids d'un enfant de 6 mois, et tient compte d'une évolution du poids sur 3 ans.

g Ces coûts sont considérés comme non différentiels car l'odévixibat s'ajoute au standard de soins.

L'analyse d'impact budgétaire réalisée par l'INESSS comprend notamment ces différences :

- Âge à l'amorce du traitement : Le fabricant se base sur l'âge médian des études cliniques de 4,25 ans pour supposer l'âge auquel les patients commencent le traitement. L'INESSS considère plutôt un âge de 6 mois, en accord avec l'avis des cliniciens consultés.
- Dose administrée : L'INESSS considère l'administration d'une dose de 40 mcg/kg chez tous les patients. Le passage à une dose de 120 mcg/kg est testé en analyse de sensibilité supérieure.
- Nombre annuel cumulatif de personnes admissibles au traitement : Selon les sources rapportées par le fabricant, la CIFP affecterait [redacted] à [redacted] sur [redacted]. En tenant compte des données

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

d'incidence canadienne et de prévalence québécoise, rapportées respectivement dans le rapport des réviseurs de Santé Canada et par les cliniciens consultés par l'INESSS, il a été considéré que 2 patients Québécois seraient présentement admissibles à recevoir l'odévixibat, auxquels s'ajouterait [redacted] par année.

Une incertitude a toutefois été relevée. L'INESSS retient un âge de 6 mois pour l'amorce du traitement. Cependant, l'âge auquel les patients prévalents recevraient l'odévixibat pourrait s'avérer plus élevé. Cela pourrait avoir pour conséquence de sous-estimer les coûts engendrés sur le budget de la RAMQ.

Impacts budgétaires de l'inscription de Bylvay[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement du prurit chez les patients atteints de cholestase intrahépatique familiale progressive

Perspective du budget de la RAMQ		An 1	An 2	An 3	Total
FABRICANT	Nombre de personnes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Impact brut[a,b]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Impact net[c]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
INESSS	Nombre de personnes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted][d]
	Impact brut[a,b]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	1 287 627 $
	Impact net[c]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	1 294 540 $
	Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[e]		663 465 $
			Scénario supérieur[f]		3 712 706 $

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ, alors que dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais d'une franchise et une coassurance.
b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.
d Nombre total de personnes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.
e Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une incidence nulle de la CIFP sur 3 ans (2 patients prévalents suivis sur 3 ans).
f Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une augmentation de la dose à 120 mcg/kg après 3 mois de traitement continu chez tous les patients.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Il est estimé que 2 à 3 nouveaux Québécois par décennie reçoivent un diagnostic de CIFP.
- Le soulagement du prurit est un objectif de traitement important pour les patients atteints de la CIFP, compte tenu de son grave impact sur leur qualité de vie et celle de leurs proches, impact qui, dans certains cas, peut les amener à avoir recours à une greffe hépatique. Cependant, chez la majorité des patients atteints de formes graves de CIFP, le prurit est réfractaire aux thérapies non spécifiques actuellement offertes. Donc, il existe un besoin d'autres options thérapeutiques.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Les données d'efficacité de l'odévixibat reposent sur une étude de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et de qualité méthodologique acceptable, et sur les résultats intermédiaires de sa phase de prolongation à devis ouvert.
- Après 24 semaines, les résultats démontrent que la proportion de patients atteignant une réponse sur le prurit avec l'odévixibat (40 et 120 mcg/kg) est statistiquement supérieure comparativement au placebo. Bien que les cliniciens consultés estiment possible que certains patients puissent bénéficier d'une augmentation de la dose à la suite d'une réponse non satisfaisante à la dose de 40 mcg/kg, ils jugent que l'absence apparente de relation dose-réponse et les taux de réponse plus favorables à la dose de 40 mcg/kg ne permettent pas de conclure quant à la pertinence de la dose de 120 mcg/kg.
- Bien que les résultats à plus long terme suggèrent que l'efficacité semble se maintenir jusqu'à ≥ 96 semaines d'exposition, la prudence est de mise dans l'interprétation de ces résultats étant donné qu'ils proviennent d'analyses intermédiaires ne concernant que peu de patients. Selon les cliniciens, une perte d'efficacité avec le temps est toutefois attendue, comme c'est le cas avec la dérivation biliaire, intervention ayant le même mécanisme d'action que l'odévixibat.
- Le profil d'innocuité a été jugé favorable par les cliniciens consultés.
- L'odévixibat pourrait améliorer certains aspects du sommeil, la qualité de vie et la croissance.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le prix de vente garanti d'une capsule d'odévixibat varie de 175,92 à 1 055,55 $. Son coût d'acquisition annuel varie de 63 333 à 316 664 $ pour les nourrissons de 6 mois à 2 ans, respectivement, de 189 999 à 949 993 $ pour les enfants de 3 ans à 10 ans, respectivement, et de 506 663 à 1 899 986 $ pour les patients de 11 ans à 18 ans, respectivement.
- Une analyse coût-utilité a été retenue pour évaluer l'efficience de l'odévixibat. Une approche par scénarios est adoptée par l'INESSS en raison des incertitudes concernant la perte d'efficacité de l'odévixibat à moyen et à long terme, les données de qualité de vie ainsi que les limites de la comparaison indirecte. Comparativement au standard de soins, le RCUI moyen varie de 785 422 à 1 909 755 $/QALY gagné.
- Selon les scénarios retenus, pour obtenir des RCUI de 50 000 et 100 000 $/QALY gagné, des réductions du prix de vente garanti par le fabricant doivent être appliquées au coût d'acquisition de l'odévixibat. Elles varient respectivement d'au moins 95 à 91 % et de 93 à 87 %.

Conséquences de l'inscription sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

- Des interventions chirurgicales (dérivation biliaire, greffe hépatique) exigeant des ressources considérables sont souvent nécessaires chez plusieurs patients atteints d'une forme grave de CIFP en raison de la persistance du prurit cholestatique malgré le standard de soins ou d'une maladie hépatique terminale. Bien que cette possibilité n'ait pas été évaluée dans l'étude pivot, les cliniciens sont d'avis que l'odévixibat pourrait être une option pharmacologique qui remplacerait la dérivation biliaire et, potentiellement, retarderait la greffe hépatique. Une diminution du fardeau associé à ces interventions chirurgicales et à leurs complications constituerait un bénéfice tangible pour l'ensemble des composantes du système de santé.
- Des coûts d'environ 1,3 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'odévixibat pour le traitement du prurit chez les patients atteints

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

d'une forme grave de CIFP de type 1 ou 2. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle [redacted] patients seraient traités au cours de ces années.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont majoritairement d'avis d'inscrire Bylvay[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du prurit chez les patients atteints d'une forme grave de cholestase intrahépatique familiale progressive (CIFP).

La recommandation des membres figure au début de cet avis et constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position majoritaire

- Les membres reconnaissent l'importance du besoin de réduire le prurit cholestatique réfractaire au standard de soins chez des patients atteints d'une forme grave de CIFP.
- Ils retiennent que l'odévixibat réduit le prurit de façon significative par rapport au placebo, et ce, tant à la dose quotidienne de 40 mcg/kg qu'à celle de 120 mcg/kg. Cependant, ils ont un doute quant aux bénéfices procurés par la dose quotidienne de 120 mcg/kg chez des patients n'ayant pas répondu adéquatement au traitement à la dose de 40 mcg/kg.
- Les membres sont sensibles à l'impact considérable des interventions chirurgicales sur la qualité de vie des patients. À cet égard, bien que cela demeure très incertain en l'absence de données démontrant cette possibilité, ils trouvent encourageant que les cliniciens consultés pensent que l'odévixibat pourrait être une option qui remplacerait la dérivation biliaire et, potentiellement, retarderait le recours à la greffe hépatique.
- Ils conviennent que l'odévixibat pourrait améliorer certains aspects du sommeil, ce qui est un objectif de la prise en charge.
- Les membres estiment que le profil d'innocuité est acceptable.
- Ils sont d'avis que l'odévixibat répondrait à un important besoin de santé chez les patients atteints d'une forme grave de CIFP.
- Au regard des analyses économiques présentées, les membres jugent qu'en l'absence de données comparant les 2 doses, et considérant l'inefficience de la dose de 40 mcg/kg au prix de vente garanti ainsi que l'importante incidence budgétaire rapportée au faible nombre de patients, un coût du traitement plus élevé pour la dose de 120 mcg/kg comparativement à celle de 40 mcg/kg n'est pas justifié.
- Par conséquent, le coût de la dose de 120 mcg/kg devrait être similaire à celui de la dose de 40 mcg/kg.

Motifs de la position minoritaire

- Les membres ayant exprimé cette position sont d'avis qu'une réduction du fardeau économique est nécessaire pour la dose de 40 mcg/kg. Cependant, ils estiment que l'absence de démonstration de bénéfices incrémentaux pour la dose de 120 mcg/kg par rapport à la dose de 40 mcg/kg, ainsi que l'absence de réduction de coûts permettant d'atteindre les seuils d'efficience ne permettent pas de justifier le remboursement de la dose de 120 mcg/kg.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Alam S, Lal BB.** Recent updates on progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2 and 3: Outcome and therapeutic strategies. World J Hepatol 2022;14(1):98-118.
- **Baker A, Kerkar N, Todorova L, et coll.** Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2019;43(1):20-36.
- **Bergasa NV**. Pruritus of cholestasis. Dans : Carstens E, Akiyama T, éditeurs. Itch: Mechanisms and Treatment. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2014. Chapitre 6. Disponible à : https ://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK200923/
- **Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, et coll.** Progressive familial intrahepatic cholestasis. Orphanet J Rare Dis 2009;4:1.
- **European Medicines Agency (EMA).** 20 mai 2021. Assessment report, Bylvay, International non-proprietary name: odevixibat. Disponible à: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bylvay-epar-public-assessment-report_en.pdf
- **Food and Drug Administration (FDA)**. Juillet 2021. Integrated review. Disponible à: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/215498Orig1s000IntegratedR.pdf
- **Gunaydin M, Bozkurter Cil AT.** Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment. Hepat Med 2018;10:95-104.
- **Gwaltney C, Ivanescu C, Karlsson L, et coll**. Validation of the PRUCISION instruments in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Adv Ther 2022;39(11):5105-25.
- **Hansen BE, Valcheva Ve, Qifeng Yu, et coll.** Analysis of long-term treatment effects of odevixibat on clinical outcomes in children with progressive familial intrahepatic cholestasis in odevixibat clinical studies vs external controls from the NAPPED database. Affiche #THU-289. Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL): The International Liver Congress, 21 au 24 juin 2023. Disponible à: https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/ILC2023/aula/-THU_289_ILC2023.pdf
- **Henkel SA, Squires JH, Ayers M, et coll.** Expanding etiology of progressive familial intrahepatic cholestasis. World J Hepatol 2019;11(5):450-63.
- **Hüpper MN, Pichler J, Huber W.-D., et coll.** Surgical versus medical management of progressive familial intrahepatic cholestasis—Case compilation and review of the literature. Children (Basel) 2023;10(6):949.
- **Kamath BM, Abetz-Webb L, Kennedy C, et coll.** Development of a novel tool to assess the impact of itching in pediatric cholestasis. Patient 2018;11(1):69-82.
- **Kavallar AM, Mayerhofer C, Aldrian D, et coll**. Management and outcomes after liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: A systematic review and meta-analysis. Hepatol Commun 2023;7(10):e0286.
- **Langedijk JAGM, Beuers UH, Oude Elferink RPJ.** Cholestasis-associated pruritus and its pruritogens. Front Med (Lausanne) 2021;8:639674.
- **Medison Pharma Canada Inc.** Monographie de produit BYLVAY[MC]. Toronto; octobre 2023.
- **Mehl A, Bohorquez H, Serrano MS, et coll.** Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. World J Transplant 2016;6(2):278-90.
- **Mighiu C, O'Hara S, Ferri Grazzi E, et coll.** Impact of progressive familial intrahepatic cholestasis on caregivers: caregiver-reported outcomes from the multinational PICTURE study. Orphanet J Rare Dis 2022 ;17(1):32.
- **Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, et coll.** Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. J Hepatol 2010;53(1):170-8.
- **Pfister ED, Jaeger VK, Karch A, et coll.** Native liver survival in bile salt export pump deficiency: results of a retrospective cohort study. Hepatol Commun 2023;7(4):e0092.
- **Rodrigo M, Dong X, Chien D, et coll**. Cholestatic pruritus in children: Conventional therapies and beyond. Biology (Basel) 2023;12(5):756.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Srivastava A.** Progressive familial intrahepatic cholestasis. J Clin Exp Hepatol 2014;4(1):25-36.
- **Thompson RJ, Arnell H, Artan R, et coll**. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022;7(9):830-42
- **Thompson RJ, Artan R, Baumann U, et coll.** Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis. JHEP Rep 2023a;5(8):100782.
- **Thompson RJ, Durmaz O, Grammatikopoulos T, et coll.** Long-term efficacy and safety of odevixibat in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: Results with ≥96 weeks of treatment. Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL): The International Liver Congress 2023b. Affiche #TOP-057. Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL): The International Liver Congress, 21 au 24 juin 2023. Disponible à: https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/ILC2023/aula/-TOP_57_ILC2023.pdf
- **van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, et coll.** Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. J Hepatol 2020;73(1):84-93.
- **van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, et coll.** Impact of genotype, serum bile acids, and surgical biliary diversion on native liver survival in FIC1 deficiency. Hepatology 2021;74(2):892-906.
- **Vinayagamoorthy V, Srivastava A, Sarma MS.** Newer variants of progressive familial intrahepatic cholestasis. World J Hepatol.2021;13(12):2024-38.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).