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

TEST COMPAGNON DE BYLVAY[MC]

Prurit associé à la cholestase intrahépatique familiale progressive

Avis transmis au ministre en avril 2024

Ce document d'évaluation d'un test compagnon constitue un rapport complémentaire à l'extrait d'avis du médicament consultable ici : [INESSS 2024]

RECOMMANDATION – Indication

Advenant l'inscription de Bylvay[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du prurit associé à la cholestase intrahépatique familiale progressive (CIFP), l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de maintenir l'accès, en envoi hors Québec, à l'analyse génétique pour le diagnostic de la cholestase en attendant le rapatriement du test (séquençage de l'exome germinal et interprétation d'un panel virtuel de cholestase).

Évaluation

Le présent document s'appuie sur l'information fournie par les personnes responsables de l'analyse dans les laboratoires concernés, ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire des données consultables au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS. La méthodologie se trouve à l'annexe A.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'odévixibat (Bylvay[MC]) 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 cholestatique chez les patients atteints de la cholestase intrahépatique familiale progressive (CIFP) de types 1 et 2.

VOLET CLINIQUE DU TEST

Contexte d'évaluation

La CIFP est un groupe hétérogène de maladies héréditaires, autosomiques récessives, rares et caractérisées par un système de transport et de sécrétion biliaire altéré [Srivastava, 2014]. Son incidence serait de l'ordre de 0,5 à 1 sur 100 000 naissances vivantes [Alam et Lal, 2022; Davit-Spraul et al., 2009].

L'expression phénotypique de la CIFP varie de la forme bénigne à grave et peut se présenter en cours de grossesse. La forme grave est caractérisée par sa chronicité et les dommages hépatiques progressifs qu'elle engendre. Chez ces patients, le prurit chronique conduit à des perturbations du sommeil, de l'humeur et de la concentration [Gwaltney *et al.*, 2022; Baker *et al.*, 2019]. Il peut s'avérer si débilitant qu'il peut mener à une indication d'interventions chirurgicales.

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).

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. Le type de variant pathogène impliqué, qu'il s'agisse d'une insertion, d'une délétion, d'une mutation faux-sens ou d'un site d'épissage, influence l'expression et la fonction des protéines de transport et, par conséquent, le type et la gravité de la maladie.

Il existe plusieurs types de CIFP, les types 1, 2 et 3 sont les plus fréquents et se manifestent par une cholestase, un ictère, une malabsorption des vitamines liposolubles et un prurit important. Ces 3 types de CIFP sont reliés à des gènes codant pour des transporteurs hépatocytaires impliqués dans la formation de la bile. Les types 1 et 2 sont causés par des variants pathogènes entraînant une sécrétion insuffisante de sels biliaires, tandis que le type 3 est dû à un défaut de régulation de la phosphatidylcholine dans la bile [Alam et Lal, 2022; Ben Saad *et al.*, 2021; Henkel *et al.*, 2019].

La CIFP de type 1 est associée à des variants pathogènes du gène *ATP8B1* qui code pour la protéine FIC1 (de l'anglais, *familial intrahepatic cholestasis 1*). Cette protéine est impliquée dans le maintien de la distribution des phospholipides à travers la bicouche membranaire des hépatocytes, contribuant au maintien de sa stabilité. L'instabilité membranaire engendrée par des variants pathogènes peut altérer le transport des sels biliaires vers les canalicules biliaires. En plus de la maladie hépatique, le type 1 est caractérisé par des manifestations extrahépatiques, dont un retard de croissance, une surdité, de la diarrhée, des pancréatites, une concentration élevée d'électrolytes dans la sueur et une fibrose pulmonaire. La CIFP de type 2, quant à elle, est associée à des variants pathogènes du gène *ABCB11* qui code pour la pompe d'exportation des sels biliaires, la protéine BSEP (de l'anglais, *bile salt export pump*). Le transporteur BSEP est exprimé exclusivement dans les hépatocytes et il a comme fonction d'exporter les sels biliaires contre leur gradient de concentration des hépatocytes vers les canalicules biliaires. Les variants pathogènes qui engendrent un déficit fonctionnel, partiel ou complet du transporteur BSEP causent la rétention des sels biliaires dans l'hépatocyte [Alam et Lal, 2022; Ben Saad *et al.*, 2021; Henkel *et al.*, 2019; Keitel *et al.*, 2005; Gerloff *et al.*, 1998; Strautnieks *et al.*, 1998]. La gravité et le risque de cancer hépatique accru associés au type 2 sont tributaires du niveau d'activité résiduelle de la protéine BSEP. Cette dernière étant limitée au foie, le type 2 n'est pas associé à des manifestations extrahépatiques [Gunaydin et Bozkurter Cil, 2018; Mehl *et al.*, 2016; Pawlikowska *et al.*, 2010; Davit-Spraul *et al.*, 2009].

Le mécanisme d'action de l'odévixibat nécessite que la circulation des acides biliaires et leur transport dans les canalicules biliaires soient préservés. Par conséquent, les variants pathogènes qui altèrent le transport des sels biliaires vers les canalicules biliaires peuvent réduire l'efficacité de l'odévixibat. Pour cette raison, les patients présentant des variants pathogènes du gène *ABCB11* qui prédisent l'absence totale de la protéine BSEP peuvent ne pas répondre à l'odévixibat.

Besoin en matière d'analyse

Les patients visés par le traitement par l'odévixibat sont ceux ayant un diagnostic clinique de CIFP de type 1 ou 2 et une confirmation génétique de la présence de variants pathogènes bialléliques dans les gènes *ATP8B1* ou *ABCB11*. Toutefois, les patients présentant des variants pathogènes dans le gène *ABCB11* prédisant un déficit fonctionnel complet de la BSEP ne peuvent recevoir l'odévixibat [Thompson *et al.*, 2022].

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).

État actuel du service de laboratoire

Le séquençage par panel des gènes associés à la cholestase ne figure pas au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), ci-après nommé *Répertoire*.

Les données clinico-administratives du MSSS révèlent que les tests génétiques relatifs aux gènes *ABCB4*, *ABCB11* et *ATP8B1* (séquençage ciblé des gènes ou panel de gènes associés à la cholestase) sont réalisés par des laboratoires à l'extérieur du Québec. Environ 30 échantillons ont été envoyés en 2022-2023. Une vingtaine d'entre eux proviennent du Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine et une dizaine, du CHU de Québec. Les cliniciens consultés affirment que ce nombre de tests leur parait juste.

Or, il figure au Répertoire le séquençage de l'exome germinal, qui pourrait s'avérer une option autre que les analyses effectuées à l'extérieur du Québec :

Code 75020 – Séquençage de l'exome germinal pour l'investigation des maladies génétiques (SNG)

Cette procédure de hiérarchie suprarégionale[1] est réalisée au Centre québécois de génomique clinique (CQGC). Sa valeur pondérée[2] est fixée à 408 et correspond au coût engendré pour le séquençage uniquement. Le coût lié à l'interprétation des résultats en fonction du diagnostic recherché est indépendant de celui du séquençage et doit y être additionné. En se basant sur l'interprétation de panels virtuels d'autres groupes de maladies héréditaires présents au Répertoire, la valeur pondérée pour l'interprétation d'un panel virtuel varie de 99 à 293.

Selon la désignation des laboratoires pour les analyses réalisées par séquençage de nouvelle génération (SNG) qui sont en cours de développement au Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), un panel ciblant les maladies du métabolisme des acides biliaires, y compris les cholestases, est prévu dans l'offre de services. Les informations précises concernant le moment et l'endroit où ce test sera rendu disponible sont à ce jour inconnues, tout comme le choix de l'approche analytique et les gènes qui seront couverts.

Méthode actuellement utilisée

Actuellement, les échantillons sont envoyés à l'extérieur du Québec où les analyses par séquençage de gènes associés à la cholestase sont majoritairement réalisées selon une approche par panel. Ce choix analytique permet d'inclure plus de gènes et ainsi d'améliorer le rendement diagnostique. Les cliniciens consultés affirment que les gastroentérologues bénéficient d'une autorisation spéciale de prescrire eux-mêmes les tests génétiques pour la cholestase afin de confirmer leur diagnostic. Le délai de réception des résultats est de 2 à 3 semaines et jugé adéquat par les cliniciens.

[1] Le profil suprarégional se caractérise par des services de biologie médicale composés d'un grand nombre d'analyses ultraspécialisées. Le laboratoire de profil suprarégional se situe dans un établissement à mission hospitalière universitaire ou suprarégionale spécifique.

[2] La valeur pondérée (VP) est la valeur associée à chacune des procédures du Répertoire qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation de la procédure.

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).

Guides de pratique et lignes directrices

Les plus récentes lignes directrices sur le diagnostic de la cholestase recommandent l'utilisation des tests génétiques lorsque tous les autres diagnostics ont été exclus et que les antécédents familiaux, les symptômes cliniques, les résultats biochimiques et d'imagerie suggèrent un trouble cholestatique [McKiernan *et al.*, 2024; Lu, 2022; Ranucci *et al.*, 2022; EASL, 2017; Fawaz *et al.*, 2017].

Dans la pratique actuelle, au Québec, les cliniciens affirment que le génotypage de confirmation diagnostique est effectué systématiquement pour la majorité des patients chez qui une CIFP est suspectée. Ils ajoutent que bien que le génotypage ait remplacé les analyses histologiques sur biopsies tissulaires (réalisées à l'extérieur du Québec), ces dernières peuvent dans certains cas s'avérer nécessaires, notamment en l'absence de mutation causale connue et lorsque le tableau clinique demeure ambigu. Le diagnostic est généralement posé dans les 6 premiers mois de vie.

ENJEUX

Considérations éthiques et incertitudes

Les cliniciens qui ont recours aux tests génétiques par panel faits par des laboratoires à l'extérieur du Québec sont satisfaits du service offert en termes d'accessibilité et de délai. Toutefois, ils affirment que cette analyse pourrait être réalisée au Québec. En effet, ils soulignent que le CHU Sainte-Justine possède l'expertise pour faire le test génétique (par séquençage de l'exome), mais que son déploiement est tributaire des ressources disponibles pour procéder à l'analyse, la gestion, l'interprétation et le stockage des données bio-informatiques. Selon eux, il serait judicieux de développer localement un panel virtuel de cholestase (à partir des données du séquençage de l'exome) au CHU Sainte-Justine pour la clientèle pédiatrique. L'implantation d'une telle analyse permettrait de rapporter, au besoin, d'autres gènes associés à d'autres syndromes apparentés, advenant l'exclusion du diagnostic de cholestase.

VOLET ÉCONOMIQUE

L'analyse économique complète fait partie intégrante de l'extrait d'avis du médicament; veuillez le consulter pour l'analyse détaillée [INESSS 2024].

Nombre d'analyses actuellement réalisées et impact potentiel de l'inscription

Advenant l'inscription de l'odévixibat pour l'indication demandée, aucun test supplémentaire lié à l'administration du médicament n'est à prévoir, puisque tous les cas suspectés sont systématiquement confirmés par un test génétique, selon les cliniciens consultés.

Analyse d'impact budgétaire

Dans ces circonstances, aucune analyse d'impact budgétaire liée à la variation du nombre de tests tributaire de l'administration du médicament test n'a été réalisée.

Environ 30 analyses sont effectuées annuellement pour le diagnostic de la CIFP, et il n'est pas attendu que le nombre de tests augmente à court terme étant donnée la faible incidence de la maladie. Toutefois, le coût moyen d'une analyse réalisée à l'extérieur du Québec est de 1 350 $. Cette dernière pourrait être faite au Québec à un coût estimé à 604 $ (valeur pondérée de 408 pour le séquençage de l'exome et d'environ 196 pour l'interprétation d'un panel virtuel de cholestase). Le rapatriement du test au Québec pourrait permettre une économie de l'ordre de 67 000 $ sur 3 ans.

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	Années			Total sur 3 ans
	An 1	An 2	An 3	
Nombre d'analyses **faites à l'extérieur du Québec** pour la détection des variants pathogènes associés à la cholestase	30	30	30	90
Impact net du test	40 500 $	40 500 $	40 500 $	121 500 $
Nombre d'analyses **par séquençage de l'exome** pour la détection des variants pathogènes associés à la cholestase	30	30	30	90
Impact net du test	18 120 $	18 120 $	18 120 $	54 360 $
Économie nette du test	**-22 380 $**	**-22 380 $**	**-22 380 $**	**-67 140 $**

Il est à noter qu'en raison, notamment, de la difficulté d'évaluer avec certitude le nombre d'analyses prévues et les coûts des outils bio-informatiques (archivage des données, licences et autres), l'estimation de l'impact budgétaire demeure limitée.

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 RÉFÉRENCES UTILISÉES

Alam S et 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, Kamath BM, Houwen RHJ. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2019;43(1):20-36.

Ben Saad A, Bruneau A, Mareux E, Lapalus M, Delaunay JL, Gonzales E, Jacquemin E, Aït-Slimane T, Falguières T. Molecular Regulation of Canalicular ABC Transporters. Int J Mol Sci 2021;22(4)

Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Orphanet J Rare Dis 2009;4:1.

EASL. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2017;67(1):145-72.

Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, McLin VA, Molleston JP, Neimark E, Ng VL, Karpen SJ. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64(1):154-68.

Gerloff T, Stieger B, Hagenbuch B, Madon J, Landmann L, Roth J, Hofmann AF, Meier PJ. The sister of P-glycoprotein represents the canalicular bile salt export pump of mammalian liver. J Biol Chem 1998;273(16):10046-50.

Gunaydin M et Bozkurter Cil AT. Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment. Hepat Med 2018;10:95-104.

Gwaltney C, Ivanescu C, Karlsson L, Warholic N, Kjems L, Horn P. Validation of the PRUCISION Instruments in Pediatric Patients with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. Adv Ther 2022;39(11):5105-25.

Henkel SA, Squires JH, Ayers M, Ganoza A, McKiernan P, Squires JE. Expanding etiology of progressive familial intrahepatic cholestasis. World J Hepatol 2019;11(5):450-63.

Keitel V, Burdelski M, Warskulat U, Kühlkamp T, Keppler D, Häussinger D, Kubitz R. Expression and localization of hepatobiliary transport proteins in progressive familial intrahepatic cholestasis. Hepatology 2005;41(5):1160-72.

Lu L. Guidelines for the Management of Cholestatic Liver Diseases (2021). J Clin Transl Hepatol 2022;10(4):757-69.

McKiernan P, Bernabeu JQ, Girard M, Indolfi G, Lurz E, Trivedi P. Opinion paper on the diagnosis and treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis. JHEP Rep 2024;6(1):100949.

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).

Mehl A, Bohorquez H, Serrano MS, Galliano G, Reichman TW. Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. World J Transplant 2016;6(2):278-90.

Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Emerick K, Antoniou A, Wanty C, Fischler B, Jacquemin E, Wali S, Blanchard S, Nielsen IM, Bourke B, McQuaid S, Lacaille F, Byrne JA, van Eerde AM, Kolho KL, Klomp L, Houwen R, Bacchetti P, Lobritto S, Hupertz V, McClean P, Mieli-Vergani G, Shneider B, Nemeth A, Sokal E, Freimer NB, Knisely AS, Rosenthal P, Whitington PF, Pawlowska J, Thompson RJ, Bull LN. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. J Hepatol 2010;53(1):170-8.

Ranucci G, Della Corte C, Alberti D, Bondioni MP, Boroni G, Calvo PL, Cananzi M, Candusso M, Clemente MG, D'Antiga L, Degrassi I, De Ville De Goyet J, Di Dato F, Di Giorgio A, Vici CD, Ferrari F, Francalanci P, Fuoti M, Fusaro F, Gaio P, Grimaldi C, Iascone M, Indolfi G, Iorio R, Maggiore G, Mandato C, Matarazzo L, Monti L, Mosca F, Nebbia G, Nuti F, Paolella G, Pinon M, Roggero P, Sciveres M, Serranti D, Spada M, Vajro P, Nicastro E. Diagnostic approach to neonatal and infantile cholestasis: A position paper by the SIGENP liver disease working group. Dig Liver Dis 2022;54(1):40-53.

Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. J Clin Exp Hepatol 2014;4(1):25-36.

Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, Kocoshis SA, Dahl N, Arnell H, Sokal E, Dahan K, Childs S, Ling V, Tanner MS, Kagalwalla AF, Németh A, Pawlowska J, Baker A, Mieli-Vergani G, Freimer NB, Gardiner RM, Thompson RJ. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. Nat Genet 1998;20(3):233-8.

Thompson RJ, Arnell H, Artan R, Baumann U, Calvo PL, Czubkowski P, Dalgic B, D'Antiga L, Durmaz Ö, Fischler B, Gonzalès E, Grammatikopoulos T, Gupte G, Hardikar W, Houwen RHJ, Kamath BM, Karpen SJ, Kjems L, Lacaille F, Lachaux A, Lainka E, Mack CL, Mattsson JP, McKiernan P, Özen H, Rajwal SR, Roquelaure B, Shagrani M, Shteyer E, Soufi N, Sturm E, Tessier ME, Verkade HJ, Horn P. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022;7(9):830-42.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont pu être consultées.

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).

ANNEXE A

MÉTHODOLOGIE

Source de données
Le repérage des documents pertinents a été réalisé en consultant les bases de données suivantes : PubMed, Embase, EBM Reviews (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews).

D'autres sources d'information, comme les sites de sociétés savantes et d'autorités de santé d'autres pays et territoires, ont aussi été consultées. Le moteur de recherche Google a également été utilisé.

Contextualisation et consultation des parties prenantes
Les informations contextuelles ont été recueillies à partir des bases de données médico-administratives du MSSS, des données qualitatives issues de consultations d'informateurs clés œuvrant dans les laboratoires des établissements du réseau de la santé et des services sociaux (RSSS), et des documents fournis par le fabricant du médicament faisant l'objet d'une évaluation à des fins d'inscription.

Validation et assurance qualité
La validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Le document n'a pas fait l'objet d'une lecture externe.

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).