

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

Pr **IQIRVO**^{MD}

Comprimés d'élafibranor

Comprimés de 80 mg pour administration orale

Agoniste double des récepteurs alpha et delta activés par les proliférateurs de peroxyosomes
(PPAR α/δ)

Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc.
5050 Satellite Drive, bureau 500
Mississauga (Ontario) L4W 0G1

Date de l'autorisation initiale :
25 avril 2025

Numéro de contrôle : 287772

IQIRVO est une marque déposée de Genfit SA

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est un type d'autorisation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données d'efficacité clinique prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou extrêmement débilitante. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bienfaits correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont fourni la preuve que leur profil bienfaits/risques est sensiblement meilleur que celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les commanditaires/fabricants entreprennent des études cliniques supplémentaires pour vérifier les bienfaits escomptés, dans les délais convenus.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	3
TABLE des matières	3
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Pédiatrie	5
1.2 Gériatrie.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	8
7.1.1 Femmes enceintes.....	8
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	9
7.1.3 Enfants et adolescents.....	9
7.1.4 Personnes âgées	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables	9
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	10
8.3 Effets indésirables peu fréquents (< 5 %) observés au cours des études cliniques sur IQIRVO.....	11
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	12
9.4 Interactions médicament-médicament	12
9.5 Interactions médicament-aliment	14
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	14
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire.....	14
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
10.1 Mode d'action	15
10.2 Pharmacodynamie	15
10.3 Pharmacocinétique.....	16
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	18
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	18

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	19
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	19
14 ÉTUDES CLINIQUES	19
14.1 Études cliniques par indication	19
15 MICROBIOLOGIE.....	24
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	24
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S	27

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

IQIRVO^{MD} (élafibranor) est indiqué pour :

- le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes qui ne répondent pas adéquatement à l'AUDC ou en monothérapie chez les adultes qui ne tolèrent pas l'AUDC.

L'autorisation de mise en marché avec conditions pour cette indication repose sur une étude de phase III contrôlée par placebo et à répartition aléatoire qui visait à évaluer les taux de phosphatase alcaline et de bilirubine comme critère d'évaluation biochimique de substitution combiné (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (17 ans et moins) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (65 ans et plus) : Les données tirées des études et de l'expérience cliniques laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population de patients âgés de 65 à 75 ans n'entraîne pas de différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. L'expérience clinique chez les patients âgés de plus de 75 ans est limitée.

2 CONTRE-INDICATIONS

Les comprimés d'élafibranor sont contre-indiqués chez :

- les personnes enceintes ou aptes à procréer qui n'utilisent pas de méthodes contraceptives efficaces (voir les sections [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#));
- les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);
- les patients qui présentent une cirrhose décompensée.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Avant l'instauration du traitement :

- écarter la possibilité d'une grossesse en effectuant un test de grossesse et s'assurer de l'utilisation d'une méthode contraceptive non hormonale efficace depuis au moins 3 semaines (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#));

- vérifier la présence de douleurs musculaires ou d'une myopathie et envisager de mesurer le taux initial de créatinine phosphokinase (CPK, aussi appelé « CK ») (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée d'IQIRVO est 80 mg une fois par jour. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

4.4 Administration

IQIRVO doit être pris par voie orale une fois par jour, avec ou sans nourriture (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Administrer IQIRVO au moins 4 heures avant ou 4 heures après l'administration d'un chélateur des acides biliaires, ou à un intervalle le plus grand possible (voir [9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT](#)).

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose d'IQIRVO, informer le patient qu'il ne doit pas prendre la dose oubliée, mais plutôt prendre la prochaine dose au moment prévu à l'horaire. Le patient ne doit pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée.

5 SURDOSAGE

En cas de surdose présumée, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite; un traitement symptomatique approprié et des soins de soutien doivent être entrepris.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Forme pharmaceutique, teneur, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé 80 mg Élafibranor	Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, macrogol, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et talc

Les comprimés pelliculés de 80 mg d'IQIRVO sont orange, ronds, d'un diamètre approximatif de 8 mm et portent l'inscription « ELA 80 » sur l'une de leurs faces.

Les comprimés de 80 mg d'IQIRVO se présentent dans un flacon de polyéthylène haute densité (HDPE) muni d'un bouchon à vis en polypropylène à l'épreuve des enfants contenant un produit desséchant. Le flacon est emballé dans une boîte de carton.

Chaque flacon contient 30 comprimés pelliculés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Des hausses de valeurs biochimiques du foie, comme des élévations des taux de transaminases et de bilirubine, ont été signalées chez 6 % des patients qui recevaient IQIRVO, comparativement à 6 % des patients qui recevaient un placebo.

La fonction hépatique doit faire l'objet d'une évaluation en clinique et en laboratoire avant l'instauration du traitement par IQIRVO et par la suite conformément à la prise en charge habituelle du patient. Si des hausses des valeurs biochimiques du foie ou un dysfonctionnement hépatique sont observés, il est recommandé d'en rechercher rapidement la cause et d'envisager une interruption du traitement par IQIRVO.

Obstruction des voies biliaires

Éviter l'utilisation d'IQIRVO chez des patients présentant une obstruction complète des voies biliaires. Si une obstruction des voies biliaires est soupçonnée, interrompre le traitement par IQIRVO et traiter selon les indications cliniques (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Greffe du foie

On ne connaît pas avec certitude les effets de l'élafigranor chez les patients atteints de CBP ayant reçu une greffe du foie, car ces patients ont été exclus des études cliniques.

Blessure

Des fractures sont survenues chez 6 % (n = 7) des patients traités par IQIRVO, comparativement aux patients ayant reçu le placebo (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut tenir compte du risque de fracture dans les soins prodigués aux patients traités par IQIRVO et prendre en charge la santé osseuse conformément aux normes de soins.

Surveillance et examens de laboratoire

Des hausses du taux de créatine phosphokinase (CPK) ont été signalées chez des patients qui recevaient IQIRVO (4 % dans le groupe IQIRVO contre 0 % dans le groupe placebo) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Outre ces hausses de CPK signalées, un cas de rhabdomyolyse ayant possiblement entraîné une insuffisance rénale aiguë est survenu au cours de l'étude pivot de phase III chez un patient atteint d'une cirrhose recevant de façon concomitante un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase.

Le taux de CPK doit être évalué avant l'instauration du traitement et par la suite en fonction de la prise en charge habituelle du patient. Des évaluations périodiques du taux de CPK peuvent être envisagées chez les patients qui commencent un traitement par IQIRVO, particulièrement ceux qui suivent un traitement concomitant par un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. En raison du risque de rhabdomyolyse, IQIRVO ne doit être administré en concomitance avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase que lorsque cela est strictement indiqué (voir [9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT](#)).

Il faut informer les patients qui prennent IQIRVO qu'ils doivent signaler à leur professionnel de la santé tout symptôme musculaire inexplicé, comme la douleur, les courbatures ou la faiblesse.

En cas d'élévation du taux de CPK ou de signes et symptômes inexpliqués de lésions musculaires, il est recommandé d'en rechercher rapidement la cause et d'envisager une interruption du traitement.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité sont survenues dans une étude clinique portant sur IQIRVO administré à une dose équivalant à 1,5 fois la dose recommandée. Trois patients (0,2 %) ont présenté une éruption cutanée ou une réaction allergique non précisée, qui est survenue dans les 2 à 30 jours suivant l'instauration du traitement par IQIRVO. Cette réponse a été observée à l'arrêt et à la reprise du traitement. Les réactions d'hypersensibilité ont disparu après l'arrêt du traitement par IQIRVO et l'instauration d'un traitement par des stéroïdes et/ou des antihistaminiques. Si une réaction d'hypersensibilité grave survient, mettre définitivement fin au traitement par IQIRVO. Si une réaction d'hypersensibilité légère ou modérée survient, interrompre le traitement par IQIRVO et traiter rapidement. Surveiller le patient jusqu'à la disparition de tous les signes et symptômes. Si une réaction d'hypersensibilité survient après la reprise du traitement, mettre définitivement fin au traitement par IQIRVO.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#))

- **Fertilité**

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de l'élaflibanor sur la fertilité humaine. Dans le cadre d'études menées sur des rats mâles et femelles, on a observé une baisse de l'indice de fertilité, une baisse du nombre de fœtus vivants et une augmentation des pertes fœtales après l'implantation lorsque l'élaflibanor était administré par voie orale à des doses pertinentes sur le plan clinique, avant l'accouplement, tout au long de l'accouplement et durant la gestation (voir [16 TOXICOLOGIE POUR LA REPRODUCTION ET LE DÉVELOPPEMENT](#)).

- **Grossesse et risque de grossesse (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#))**

Avant d'instaurer un traitement par IQIRVO, il faut confirmer que les femmes aptes à procréer ne sont pas enceintes. Recommander aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode contraceptive efficace (non hormonale) ou d'ajouter une méthode contraceptive de type barrière si elles utilisent des contraceptifs hormonaux, pendant le traitement et pendant les 3 semaines qui suivront la dernière dose d'IQIRVO.

Si une grossesse survient, le traitement par IQIRVO doit être interrompu. Les autres soins liés à la grossesse doivent être discutés avec le professionnel de la santé de la patiente.

Exposition paternelle

On dispose de peu de données sur les effets de l'exposition paternelle sur l'issue de la grossesse.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

D'après les observations faites principalement chez des animaux gravides, l'élaflibanor pourrait nuire au fœtus s'il était administré à une femme enceinte. Les études au cours desquelles l'élaflibanor a été administré à des animaux gravides font état d'effets indésirables (perte fœtale, malformations, mortinatalité et/ou décès périnataux) à une exposition pertinente sur le plan clinique. Sur 3 grossesses documentées chez l'humain, 1 grossesse a été menée à terme avec

la naissance d'un bébé en bonne santé et 2 grossesses se sont terminées par un avortement spontané (chez des femmes ayant des facteurs de risque associés). Il existe très peu de données chez l'humain.

En raison des effets nocifs qu'il pourrait avoir sur le fœtus, IQIRVO est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes aptes à procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive efficace (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

Résumé du risque

Il n'existe aucune donnée sur la présence de l'élafibranor ou de ses métabolites dans le lait maternel humain ni sur les effets du médicament sur l'enfant allaité ou sur la production de lait. Lorsque l'élafibranor a été administré à des rates en période de grossesse ou de lactation, la survie et la croissance ont été réduites chez les petits à des expositions maternelles près de l'exposition des patientes (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)). On ne sait pas si c'est le passage de l'élafibranor ou celui de ses métabolites dans le lait qui a contribué aux effets indésirables chez les petits.

L'allaitement est déconseillé pendant la prise d'IQIRVO et durant au moins 3 semaines après la dernière dose d'IQIRVO parce que le risque pour le nourrisson ne peut être exclu.

7.1.3 Enfants et adolescents

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Chez les 108 patients traités par IQIRVO dans l'étude de phase III, la tranche d'âge était de 36 à 76 ans et l'âge moyen était de 57 ans; 22 % avaient 65 ans et plus. Aucune différence notable en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité réelle d'IQIRVO n'a été observée entre les groupes d'âge. En raison du nombre limité de données cliniques sur l'emploi d'IQIRVO chez des patients âgés de plus de 75 ans, il est recommandé de surveiller étroitement les effets indésirables chez ces patients.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables associés à l'élafibranor le plus fréquemment signalés chez plus de 10 % des participants (n = 108) étaient les suivants : douleur abdominale (11 %), diarrhée (11 %), nausée (11 %) et vomissements (11 %). Ils étaient bénins et de gravité légère à modérée.

L'effet indésirable le plus fréquent qui a mené à l'abandon du traitement était une élévation du taux de CPK dans le sang (3,7 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Au cours de l'étude de phase III (GFT505B-319-1, étude 319), 161 patients ont été répartis au hasard (selon un rapport 2:1) pour recevoir IQIRVO à 80 mg (n = 108) ou un placebo (n = 53) durant au moins 52 semaines. Au terme de la période à double insu, la durée d'exposition médiane était respectivement de 63 et de 61 semaines dans les groupes IQIRVO et placebo (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). IQIRVO ou le placebo était administré en association avec l'AUDC chez 95 % des patients et en monothérapie chez les 5 % des patients qui ne pouvaient pas tolérer l'AUDC.

Le [Tableau 2](#) ci-dessous présente les effets indésirables survenus chez au moins 5 % des patients atteints de CBP traités par IQIRVO. La majorité des effets indésirables présentés au [Tableau 2](#) étaient bénins et de gravité légère à modérée.

Tableau 2 – Effets indésirables fréquents survenus durant la période de traitement à double insu chez ≥ 5 % des patients adultes atteints de CBP (étude 319)^a

Effet indésirable ^b	IQIRVO à 80 mg 1 fois par jour N = 108 % (n)	Placebo N = 53 % (n)
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	11 % (12)	9 % (5)
Douleur abdominale ^c	11 % (12)	6 % (3)
Nausées	11 % (12)	6 % (3)
Vomissements	11 % (12)	2 % (1)
Constipation	8 % (9)	2 % (1)
Reflux gastro-œsophagien	6 % (7)	2 % (1)
Sécheresse de la bouche	5 % (5)	2 % (1)
Blessures, intoxications et complications liées aux interventions		
Fracture ^c	6 % (7)	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	8 % (9)	4 % (2)
Myalgie ^c	7 % (8)	2 % (1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Gain de poids ^c	23 % (25)	21 % (11)
Perte de poids	5 % (5)	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruption cutanée ^c	5 % (5)	4 % (2)

^a Comprend 8 patients (5 %) intolérants à l'AUDC, chez qui on a instauré le traitement en monothérapie : 6 patients (5 %) du groupe IQIRVO et 2 patients (4 %) du groupe placebo.

^b Survenus chez 5 % ou plus des patients du groupe IQIRVO, à une fréquence au moins 1 % plus élevée que celle du groupe placebo.

^c Les termes gain de poids, douleur abdominale, myalgie, fracture et éruption cutanée englobent d'autres termes associés.

8.3 Effets indésirables peu fréquents (< 5 %) observés au cours des études cliniques sur IQIRVO

Affections gastro-intestinales : gastroentérite

Hématologie : anémie

Investigations : augmentation de la créatinine sanguine

Affections du système nerveux : étourdissements

Description de certains effets indésirables

Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, myalgie, myopathie et rhabdomyolyse

L'atteinte des muscles incluait la rhabdomyolyse, l'augmentation du taux de créatine phosphokinase (CPK) avec ou sans myalgie et la myopathie. Une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale aiguë sont survenues chez 1 patient traité par IQIRVO qui présentait une cirrhose au départ et qui recevait également une dose stable d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase depuis 1 an. Le temps médian écoulé avant l'apparition d'une myalgie a été de 86 jours.

Une augmentation du taux de CPK et/ou une myalgie sont survenues chez des patients recevant IQIRVO en monothérapie ainsi que chez des patients recevant en concomitance un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. Quatre (3,7 %) patients du groupe élaflibanor et aucun patient du groupe placebo ont présenté une augmentation d'importance clinique du taux de CPK sanguine ayant mené à l'abandon du traitement. Chez 2 des 4 patients, le taux de CPK dépassait 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Tous les cas étaient bénins et d'intensité légère à modérée. Deux des patients ont également présenté des symptômes myalgiques.

Cholélithiase et cholécystite

Une cholélithiase d'apparition récente a été détectée chez 3 (3 %) patients traités par IQIRVO comparativement à aucun cas chez les patients recevant un placebo. Les 3 patients traités par IQIRVO prenaient de l'AUDC en concomitance. Une cholécystite nécessitant une cholécystectomie est survenue chez un autre patient qui présentait des calculs biliaires au départ.

Patients atteints de CBP présentant en concomitance une stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique

Les patients présentant une stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique ont été exclus des études cliniques sur le CBP; par conséquent, les effets indésirables d'origine cardiaque chez les patients atteints à la fois de CBP et de stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique n'ont pas été étudiés. Lors d'une étude de précommercialisation menée chez des patients atteints de stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique sans CBP recevant un traitement équivalant à 1,5 fois la dose recommandée (120 mg par jour), des événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral non mortel, angine instable, hospitalisation pour insuffisance cardiaque et/ou revascularisation coronarienne [pontage ou intervention coronarienne percutanée]) sont survenus plus souvent chez les patients traités par l'élaflibanor.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Dans des études in vitro, les enzymes cytochrome P450 (CYP) et glucuronosyltransférase (UGT) n'ont pas joué de rôle majeur dans le métabolisme de l'élafibranor. Les interactions médicament-médicament devraient être minimales avec des médicaments qui modifient grandement l'activité de la CYP ou de l'UGT.

9.4 Interactions médicament-médicament

Effet d'IQIRVO sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Le [Tableau 3](#) ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Simvastatine	EC	L'administration concomitante de doses répétées d'élafibranor et de simvastatine n'a pas augmenté l'exposition (ASC, C _{max}) à la simvastatine ou à son métabolite, le bêta-hydroxyacide. La C _{max} et l'ASC _{inf} du métabolite actif de la simvastatine, le bêta-hydroxyacide, ont diminué respectivement de 26 % et de 32 % après l'administration concomitante d'une dose unique de simvastatine à 20 mg et d'élafibranor à 80 mg 1 fois par jour, à l'état d'équilibre.	Aucun ajustement de la dose n'est indiqué (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Grossesse et 8.3 Effets indésirables peu fréquents [$< 5\%$] observés au cours des études cliniques sur IQIRVO).
Sitagliptine	EC	Aucun effet d'importance clinique n'a été observé pendant l'administration concomitante de l'élafibranor comme instaurateur d'une interaction médicament-médicament et la sitagliptine.	Aucun ajustement de la dose n'est indiqué.

Warfarine	EC	L'administration concomitante de l'élafibranor et de la warfarine n'a pas accru l'exposition (ASC, C _{max}) à la warfarine, et aucune différence du rapport international normalisé (RNI) n'a été observée par rapport à la warfarine employée seule.	Aucun ajustement de la dose n'est indiqué.
Atorvastatine	EC	L'administration concomitante de doses répétées d'élafibranor et d'atorvastatine n'a pas accru l'exposition (ASC, C _{max}) à l'atorvastatine. L'administration concomitante d'une dose unique d'atorvastatine à 40 mg et d'élafibranor à 180 mg 1 fois par jour a entraîné une réduction de 28 % de la C _{max} de l'atorvastatine et une réduction de 12 % de l'ASC _{inf} , à l'état d'équilibre.	Aucun ajustement de la dose n'est indiqué.
Indométacine	EC	Selon des études cliniques sur les interactions médicament-médicament, aucun effet sur la pharmacocinétique clinique de l'élafibranor n'a été observé avec l'administration concomitante d'indométacine.	Aucun ajustement de la dose n'est indiqué.

Légende : ASC = aire sous la courbe; ASC_{inf} = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps 0 à l'infini; EC = étude clinique; C_{max} = concentration maximale

Inhibition et induction du cytochrome P450 (CYP)

Selon des données obtenues in vitro, l'élafibranor et le GFT1007 n'ont pas d'effet inhibiteur sur les enzymes principales du CYP à des concentrations cliniquement pertinentes. Aucun effet inhibiteur dépendant du temps sur le CYP n'a été observé. L'élafibranor et le GFT1007 ne sont pas des inducteurs du CYP1A2, du CYP2B6, ni du CYP3A4.

Inhibition des enzymes UGT (uridine diphosphate-glucuronosyltransférase)

Selon des données obtenues in vitro, l'élafibranor et le GFT1007 ne devraient pas avoir d'effet inhibiteur sur les enzymes UGT (UGT2B7, UGT2B10, UGT2B15) à des concentrations cliniquement pertinentes. Le GFT1007 ne devrait pas inhiber les enzymes UGT1A3 et UGT1A9. Le GFT1007 a inhibé l'enzyme UGT1A6, mais la pertinence clinique de l'inhibition de cette enzyme n'est pas connue.

Systèmes de transporteurs

In vitro, l'élafibranor a eu un effet inhibiteur sur la pompe d'exportation de sel biliaire.

In vitro, l'élafibranor a eu un effet inhibiteur sur l'isoforme 1B3 des polypeptides de transport des anions organiques (OATP1B3; *organic anion transporting polypeptides 1B3*) et la protéine de

résistance au cancer du sein (BCRP; *breast cancer resistance protein*). Selon des études menées in vivo, il est peu probable que l'administration de la simvastatine et de l'atorvastatine en concomitance avec des substrats de l'OATP1B3 entraîne des répercussions cliniques. Les conséquences cliniques pouvant découler de l'inhibition de la protéine BCRP sont inconnues.

Élafibranor comme substrat

L'élafibranor est un substrat de la 15-keto-prostaglandine 13- Δ réductase (PTGR1), de l'enzyme CYP2J2 et des enzymes UGT (p. ex. UGT1A3, UGT1A4 et UGT2B7). Le GFT1007 est un substrat de l'enzyme CYP2C8 et des enzymes UGT (p. ex. UGT1A6 et UGT2B7).

L'élafibranor est un substrat de la protéine associée à la multirésistance médicamenteuse de type 2 (MRP2; *Multidrug resistance-associated protein 2*) et de la protéine BCRP. La signification clinique de l'inhibition de la MRP2 ou de la BCRP est inconnue. Le GFT1007 n'est un substrat ni de la BCRP ni de la MRP2.

L'élafibranor et le GFT1007 ne sont pas des substrats de la glycoprotéine de perméabilité (P-gp; *permeability glycoprotein*) ni des transporteurs OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 et OCT2.

L'administration concomitante d'IQIRVO et de rifampine, un inducteur des enzymes métabolisantes, peut réduire l'exposition générale à l'élafibranor et à ses métabolites actifs en présence d'une augmentation du métabolisme et peut entraîner une réponse biochimique sous-optimale ou retardée. Surveiller la réponse biochimique (p. ex. la phosphatase alcaline et la bilirubine) à l'instauration d'un traitement par la rifampine pendant le traitement par IQIRVO.

Les chélateurs des acides biliaires peuvent nuire à l'action d'IQIRVO en réduisant l'absorption et l'exposition générale, ce qui peut réduire l'efficacité d'IQIRVO. Il faut prendre IQIRVO au moins 4 heures avant ou 4 heures après l'administration d'un chélateur des acides biliaires, ou à un intervalle le plus grand possible.

9.5 Interactions médicament-aliment

Lorsque le médicament a été administré avec un repas riche en gras et en calories, la C_{\max} et l' ASC_T de l'élafibranor ont diminué de 50 % et de 15 %, respectivement, par rapport à l'administration à jeun. De plus, la C_{\max} du métabolite pharmacologiquement actif (GFT1007) a diminué de 30 %, alors qu'il n'y a pas eu d'effet sur l' ASC_T . Le T_{\max} a été retardé de 30 minutes pour l'élafibranor et de 1 heure pour le GFT1007. Les différences pharmacocinétiques entre les patients nourris et les patients à jeun ont été jugées limitées d'après l'exposition globale au médicament principal et à son métabolite actif. Par conséquent l'élafibranor peut être pris avec ou sans nourriture.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'élafibranor et son métabolite actif principal, le GFT1007, sont les premiers agonistes doubles des récepteurs alpha et delta activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR α/δ).

L'activation du PPAR α et du PPAR δ module des voies complémentaires qui contribuent à la pathogenèse de la CBP.

L'activation du PPAR α réduit la synthèse de l'acide biliaire, augmente la détoxification de l'acide biliaire et module la sécrétion de l'acide biliaire, ce qui diminue la toxicité de la bile et atténue les lésions aux cholangiocytes et aux hépatocytes.

L'activation du PPAR δ régule également les transporteurs qui absorbent et sécrètent les composantes de la bile, d'où une baisse de la toxicité de la bile et une atténuation de la cholestase.

L'activation par l'élafibranor du PPAR α et du PPAR δ spécifique du foie a également des effets anti-inflammatoires en agissant sur différentes voies de l'inflammation, respectivement les voies de signalisation du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) et de la protéine BCL6 (*B-cell lymphoma 6*).

10.2 Pharmacodynamie

Dans l'étude de phase III, le traitement par l'élafibranor a entraîné, dès la 4^e semaine jusqu'à la semaine 52, une réduction marquée du taux de phosphatase alcaline par rapport au départ. En adéquation avec la réponse biochimique observée, des réductions accrues des biomarqueurs de la synthèse de l'acide biliaire, dont le précurseur de l'acide biliaire 7-alpha-hydroxy-4-cholestène-3-one (C4) et le facteur de croissance des fibroblastes (FGF-19), régulateur de la synthèse de l'acide biliaire, ont été observées avec le traitement par l'élafibranor. Des réductions importantes de l'immunoglobuline M (IgM), de l'immunoglobuline G (IgG) et des marqueurs anti-inflammatoires ont été observées chez des patients traités par l'élafibranor par rapport au placebo, ce qui correspond aux propriétés anti-inflammatoires démontrées in vitro par l'élafibranor.

Des études in vitro menées sur des macrophages, des monocytes et des cellules endothéliales de l'humain ont montré la capacité de l'élafibranor et/ou du GFT1007 de diminuer la sécrétion des marqueurs inflammatoires comme la protéine MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein-1*) et l'interleukine-6 (IL-6) par l'activation des PPAR α et PPAR δ ainsi que de mécanismes parallèles indépendants du PPAR.

Les propriétés anti-fibrosantes de l'élafibranor ont été démontrées dans les cellules stellaires hépatiques primaires humaines, primordiales dans la fibrogenèse hépatique. L'élafibranor inhibe la prolifération des cellules stellaires hépatiques humaines stimulée par le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) de manière dépendante de la dose en modulant la phosphorylation du récepteur bêta du PDGF. De plus, l'élafibranor inhibe l'activation des cellules stellaires hépatiques humaines induite par le facteur de croissance transformant bêta 1 (TGF β 1) en agissant sur les gènes, régulant ainsi négativement, de manière dépendante de la dose, l'expression de plusieurs marqueurs de fibrose, comme l'actine alpha du muscle lisse (α SMA), la chaîne alpha 1 du collagène de type 1 (Col1 α 1) et la chaîne alpha 1 du collagène de type 4 (Col4 α 1), mais sans inhiber l'activité kinase des récepteurs de TGF β 1.

Électrophysiologie cardiaque

Chez des volontaires en bonne santé, l'administration de l'élafibranor à des doses pouvant aller jusqu'à 300 mg par jour n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'allongement de l'intervalle QTc.

10.3 Pharmacocinétique

L'exposition plasmatique moyenne à l'élafibranor et au GFT1007 (ASC_{0-24h}) a augmenté de façon linéaire avec la prise d'une dose quotidienne d'élafibranor allant de 40 mg à 300 mg (de 0,5 à 3,75 fois la dose recommandée). Après l'administration d'une dose unique quotidienne, l'état d'équilibre de l'élafibranor a été atteint au 14^e jour et celui du GFT1007, au 7^e jour. La pharmacocinétique de l'élafibranor et du GFT1007 est indépendante du temps selon les résultats d'une administration par voie orale de doses répétées pendant 16 jours.

Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'élafibranor et du GFT1007 chez les patients atteints de CBP après une seule dose quotidienne de 80 mg

	C_{max} , état d'équilibre (ng/mL) Moyenne (écart-type)	ASC_{0-24h} , état d'équilibre (ng·h/mL) Moyenne (écart-type)	Rapport des ASC Jour 15/jour 1 Moyenne
Élafibranor	802 (443)	3758 (1749)	2,9
GFT1007	2058 (459)	11 985 (7149)	1,3

Abréviations : ASC = aire sous la courbe; ASC_{0-24h} = aire sous la courbe sur 24 heures; C_{max} = concentration maximale

Chez des sujets en bonne santé ayant reçu pendant 14 jours une dose quotidienne d'élafibranor à 80 mg, la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre était de 495,2 ng/mL, le temps médian pour atteindre la C_{max} (T_{max}) était de 1,0 heure et l' ASC_{0-24h} moyenne à l'état d'équilibre était de 3320 ng·h/mL. Quant au GFT1007, la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre était de 2780 ng/mL, le T_{max} médian était de 1,0 heure et l' ASC_{0-24h} moyenne à l'état d'équilibre était de 9305 ng·h/mL.

Absorption

Après l'administration répétée par voie orale d'une dose quotidienne de 80 mg chez des patients atteints de CBP, les taux plasmatiques maximaux médians de l'élafibranor et du GFT1007 ont été atteints en moins de 1,25 heure. Lorsque le médicament a été administré avec un repas riche en gras et en calories, le T_{max} a été retardé de 30 minutes pour l'élafibranor et de 1 heure pour le GFT1007 chez des patients nourris comparativement aux patients à jeun (voir [9.5 Interactions médicament-aliment](#)).

Distribution

La liaison de l'élafibranor et du GFT1007 aux protéines plasmatiques est approximativement de 99,7 % (principalement à l'albumine sérique). Le volume de distribution apparent moyen (V_d/F) de l'élafibranor chez l'humain est 4731 L, après une seule administration de 80 mg d'élafibranor chez des patients à jeun.

Métabolisme

Le GFT1007 est le métabolite actif principal de l'élafibranor. In vitro, l'élafibranor est métabolisé par la 15-keto-prostaglandine 13- Δ réductase (PTGR1), mais ni l'élafibranor ni le GFT1007 ne sont métabolisés de façon marquée par les isoformes du principal cytochrome P450 (CYP) et de l'uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyltransférase (UGT).

Après l'administration orale d'élafibranor radiomarqué au ^{14}C , il a été rapidement hydrolysé en GFT1007, son métabolite actif. Deux métabolites majeurs ont été décelés dans le plasma, soit le GFT1007 (métabolite actif) et des conjugués de glucuronide (métabolites inactifs).

Élimination

Après l'administration d'une dose unique de 80 mg à des patients à jeun, la demi-vie d'élimination est de 68,2 heures pour l'élafibranor et de 15,4 heures pour le métabolite GFT1007. La clairance totale apparente moyenne (Cl/F) de l'élafibranor était 50,0 L/h après une seule dose de 80 mg à jeun.

Excrétion

Après une seule administration orale de 120 mg (1,5 fois la dose recommandée) d'élafibranor radiomarqué au ^{14}C chez des patients en bonne santé, environ 77,1 % de la dose a été retrouvée dans les fèces, surtout sous forme d'élafibranor (56,7 % de la dose administrée) et de son principal métabolite, le GFT1007 (6,08 % de la dose administrée). Approximativement 19,3 % de la dose a été retrouvée dans l'urine, principalement sous la forme du conjugué du glucuronide GFT3351 (11,8 % de la dose administrée).

Populations particulières et états pathologiques

Rien n'indiquait que l'âge (de 18 à 80 ans), le sexe, la race, l'indice de masse corporelle (IMC) et la fonction rénale aient un effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'élafibranor et du GFT1007.

Insuffisance hépatique : L'exposition totale au médicament principal et à son métabolite actif n'était pas très différente entre les patients ayant une fonction hépatique normale et ceux ayant une atteinte hépatique (classes A, B et C de Child Pugh). Aucun ajustement posologique n'est requis en présence d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh) ou modérée (classe B de Child Pugh). Cependant, la fraction libre de l'élafibranor et du GFT1007 a augmenté d'environ 3 fois en présence d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh). IQIRVO n'est donc pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. Après l'administration d'une dose unique d'élafibranor à 120 mg (1,5 fois la dose recommandée), l'exposition générale à l'élafibranor était inférieure de 32 %, alors que celle au GFT1007 n'était pas significativement différente entre les patients dont la fonction rénale était normale et les patients atteints d'insuffisance rénale grave (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 15 mL/min/1,73 m², défini selon la formule MDRD [*Modification of Diet in Renal Disease* ou modification de l'alimentation en présence d'une néphropathie]), qui n'ont pas encore besoin de dialyse. La fraction libre de l'élafibranor était inférieure de 21 % alors que celle du GFT1007 n'était pas significativement différente entre les patients dont la fonction rénale était normale et les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Cet emballage est à l'épreuve des enfants. Garder hors de la portée des enfants. Conserver à température ambiante entre 15 et 30 °C.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

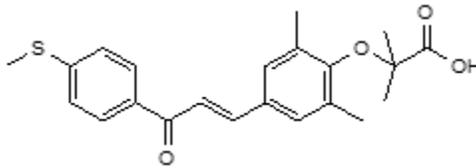
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : élafibranor

Nom chimique : acide 2-[2,6-diméthyl-4-[(E)-3-(4-méthylsulfanylphényl)-3-oxoprop-ényl]phénoxy]-2- méthylpropanoïque

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₂H₂₄O₄S, 384,49 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'élafibranor et son principal métabolite actif, le GFT1007, sont des agonistes doubles des récepteurs alpha et delta activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR α/δ). L'élafibranor est pratiquement insoluble dans un milieu aqueux à un pH se situant entre 1,2 et 6,8. Il est très légèrement soluble au pH de 7,5. Il est soluble dans le dichlorométhane, librement soluble dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) et peu soluble dans l'alcool isopropylique et l'éthanol.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Tableau 5 – Résumé des données démographiques dans l'essai clinique pivot sur la CBP chez des patients qui répondent inadéquatement à l'AUDC ou qui ne le tolèrent pas

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
GFT505B-319-1 (étude ELATIVE)	Étude de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	80 mg sous forme de comprimé ou un placebo, 1 fois par jour pendant \geq 52 semaines	161 Élafibranor = 108 Placebo = 53	57,1 [36-76] ans	Femmes 96 %

L'efficacité d'IQIRVO a été évaluée auprès de 161 adultes atteints de CBP ne répondant pas adéquatement (95 % des patients) ou étant intolérants (5 % des patients) à l'AUDC dans le cadre de l'étude GFT505B-319-1 (NCT04526665, étude 319) de phase III, à répartition

aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo. Les 161 patients ont été répartis aléatoirement (selon un rapport 2:1) pour recevoir 80 mg d'élafibranor ou un placebo une fois par jour durant au moins 52 semaines. Les patients qui prenaient de l'AUDC avant l'étude ont continué à prendre la même dose durant toute l'étude. Les patients étaient inclus dans l'étude s'ils présentaient un taux de phosphatase alcaline $\geq 1,67$ fois la LSN et un taux de bilirubine totale ≤ 2 fois la LSN, et étaient exclus en cas de cirrhose décompensée, d'hépatopathie concomitante, d'un autre trouble médical important sur le plan clinique, d'une consommation d'alcool pur supérieure à 20 g par jour chez les femmes et à 30 g par jour chez les hommes ou de risque de devenir enceinte sans l'utilisation d'une méthode contraceptive hautement efficace. Au terme de la période à double insu, la durée médiane de l'exposition était respectivement de 63 et de 61 semaines dans les groupes IQIRVO et placebo.

Globalement, l'âge moyen était 57,1 ans et le poids moyen était 70,8 kg. La population de l'étude était principalement composée de femmes (96 %) et de sujets de race blanche (91 %). Le temps écoulé moyen (écart-type) depuis le diagnostic de CBP était de 7,9 (5,9) ans dans le groupe IQIRVO à 80 mg et de 8,3 (6,8) ans dans le groupe placebo. Parmi ces patients, 35 % (54/154 dont les données sont connues) étaient atteints de la forme avancée de la maladie (définie comme une rigidité hépatique supérieure à 10 kPa et/ou la présence d'une fibrose septale ou une cirrhose à l'examen histologique, le cas échéant).

Le taux de phosphatase alcaline moyen initial était 321,9 U/L; 39 % des patients affichaient un taux initial de phosphatase alcaline supérieur à 3 fois la LSN. Le taux de bilirubine totale initial moyen était 9,6 $\mu\text{mol/L}$; 96 % des patients affichaient un taux de bilirubine totale initial inférieur ou égal à la LSN. La rigidité hépatique initiale moyenne mesurée par élastographie transitoire était de 10,1 kPa. Le score moyen initial à l'échelle d'évaluation numérique des pires démangeaisons était de 3,3, et 41 % des patients affichaient un prurit modéré à sévère au départ (score ≥ 4 à l'échelle numérique des pires démangeaisons pour la CBP); chez les patients présentant un prurit modéré à sévère, le score moyen initial à l'échelle d'évaluation numérique des pires démangeaisons pour la CBP était de 6,2 chez les patients du groupe élafibranor à 80 mg et de 6,3 chez les patients du groupe placebo. La majorité (95 %) des patients recevaient le traitement de l'étude (IQIRVO ou placebo) en association avec l'AUDC, et les 5 % des patients qui ne pouvaient pas tolérer l'AUDC ont reçu le traitement de l'étude en monothérapie.

Le principal critère d'évaluation était la réponse de la cholestase à la semaine 52 selon le critère d'évaluation combiné : taux de phosphatase alcaline $< 1,67$ fois la LSN, taux de bilirubine totale \leq LSN et diminution d'au moins 15 % du taux de phosphatase alcaline. Les critères secondaires importants étaient le retour aux valeurs normales du taux de phosphatase alcaline à la semaine 52 ainsi que la variation du prurit entre le départ et la semaine 52 et la semaine 24 selon le score à l'échelle d'évaluation numérique des pires démangeaisons pour la CBP chez les patients présentant initialement un prurit modéré à sévère (score à l'échelle d'évaluation numérique des pires démangeaisons pour la CBP ≥ 4).

Le [Tableau 6](#) et la [Figure 1](#) présentent le principal critère d'évaluation combiné de la réponse de la cholestase et le critère d'évaluation secondaire important du retour du taux de phosphatase alcaline à des valeurs normales. Une réponse biochimique constante a été observée dans tous les sous-groupes, y compris ceux dont le taux de phosphatase alcaline initial était supérieur à 3 fois la LSN ou inférieur à 3 fois la LSN et ceux dont la maladie était au stade avancé ou au stade précoce.

Tableau 6 – Pourcentage de patients atteints de CBP obtenant une réponse de la cholestase et un retour aux valeurs normales du taux de phosphatase alcaline à la semaine 52 (population en intention de traiter)

	IQIRVO à 80 mg (N = 108)	Placebo (N = 53)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) ^[3]	Valeur <i>p</i> ^[4]
Critère d'évaluation principal				
Réponse de la cholestase ^[1]	51 %	4 %	47 % (32; 57)	< 0,0001
Critère d'évaluation secondaire				
Retour du taux de phosphatase alcaline à des valeurs normales ^[2]	15 %	0	15 % (6; 23)	0,0019

IC : intervalle de confiance

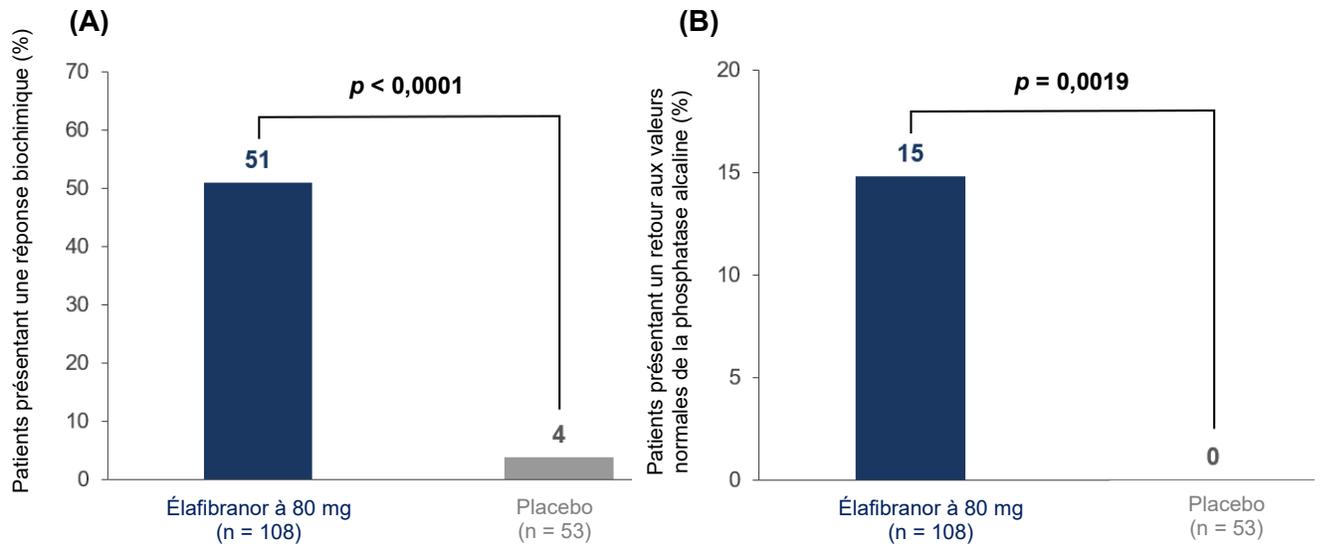
^[1] Réponse de la cholestase : taux de phosphatase alcaline inférieur à 1,67 fois la LSN et un taux de bilirubine totale inférieur ou égal à la LSN ainsi qu'une réduction d'au moins 15 % du taux de phosphatase alcaline entre le début de l'étude et la semaine 52. Les patients qui ont prématurément cessé le traitement de l'étude (événement intercurrent 1) ou qui ont eu recours à un traitement de secours pour la CBP (événement intercurrent 2) avant la semaine 52 étaient considérés comme des sujets n'ayant pas répondu au traitement. En cas de données manquantes à la semaine 52 parmi les patients n'ayant subi aucun événement intercurrent, l'évaluation non manquante la plus près dans la période de traitement à double insu a été prise en compte.

^[2] Le retour à des valeurs normales du taux de phosphatase alcaline à la semaine 52 correspond à la proportion de patients affichant un taux de phosphatase alcaline $\leq 1,0$ fois la LSN. Le traitement des événements intercurrents ou des données manquantes est le même que celui utilisé pour le critère d'évaluation principal.

^[3] Les différences de taux de réponse entre les groupes de traitement et l'IC à 95 % ont été calculées à l'aide de la méthode Newcombe stratifiée par groupe de répartition aléatoire pour la réponse de la cholestase et non stratifiée pour le retour aux valeurs normales du taux de phosphatase alcaline.

^[4] Les valeurs *p* pour comparer les traitements provenaient du test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) exact stratifié par groupe de répartition aléatoire.

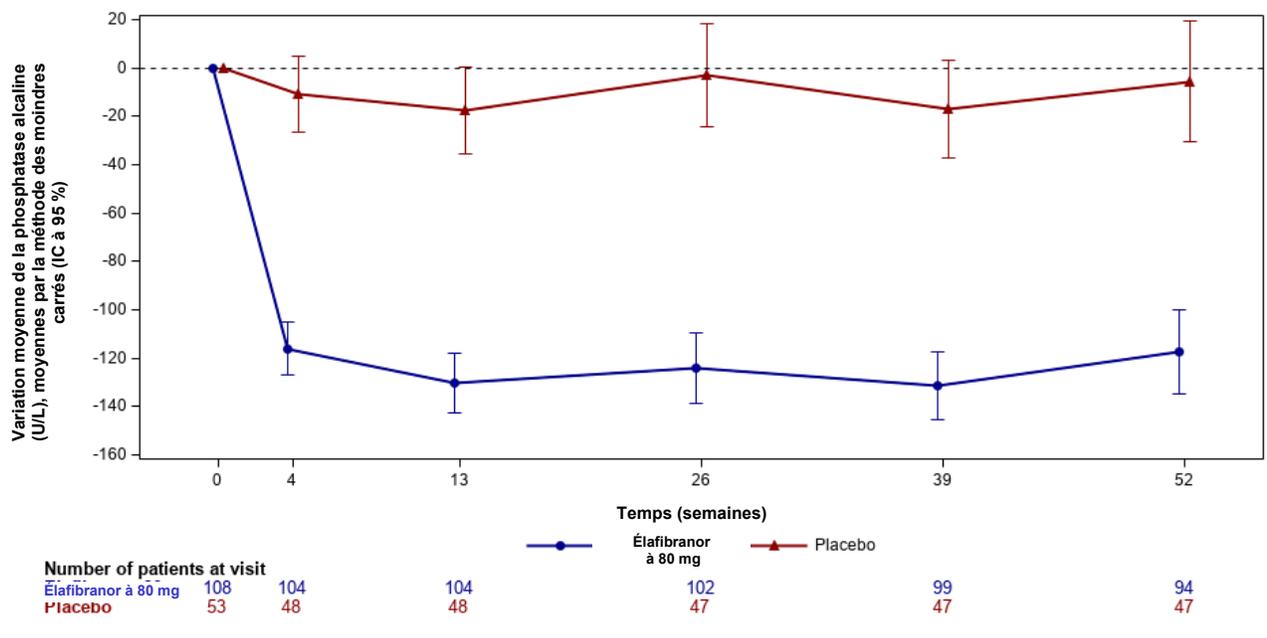
Figure 1. Pourcentage de patients affichant une réponse biochimique (A) et un retour aux valeurs normales du taux de phosphatase alcaline (B) à la semaine 52



Dans la [Figure 2](#) ci-dessous, une tendance montrant une diminution du taux de phosphatase alcaline par rapport au départ a été observée dès la semaine 4 et cette réduction s'est maintenue durant les 52 semaines de traitement dans le groupe élafibranor par rapport au groupe placebo, comme l'indiquent les intervalles de confiance à 95 % qui ne se chevauchent pas ([Figure 2](#)).

Figure 2. Variation moyenne au fil du temps par rapport au départ du taux de phosphatase alcaline – ensemble d'analyse de la population en intention de traiter

Nombre de patients à la visite



Résultats rapportés par les patients

Parmi les patients qui présentaient un prurit modéré ou sévère au départ (score ≥ 4 à l'échelle d'évaluation numérique des pires démangeaisons pour la CBP), le score moyen initial à l'échelle d'évaluation numérique des pires démangeaisons pour la CBP avait diminué de façon plus marquée (baisse de 0,8 et de 0,3, respectivement) à la semaine 52 et à la semaine 24, chez les patients traités par l'élafibranor par rapport à ceux qui recevaient le placebo; cette différence n'était toutefois pas statistiquement significative (Tableau 7).

Tableau 7 – Variation du score à l'échelle d'évaluation numérique des pires démangeaisons pour la CBP entre le départ et la semaine 52 et la semaine 24 chez les patients présentant initialement un prurit modéré à sévère (selon l'échelle d'évaluation numérique des pires démangeaisons pour la CBP)

	IQRVO à 80 mg (N = 44)	Placebo (N = 22)	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Valeur <i>p</i>
Critère d'évaluation secondaire important : variation jusqu'à la semaine 52 ^[1]				
Moyenne par la méthode des moindres carrés (IC à 95 %)	-1,9 (-2,6; -1,3)	-1,1 (-2,1; -0,2)	-0,8 (-2,0; 0,4)	0,1970
Critère d'évaluation secondaire important : variation jusqu'à la semaine 24 ^[1]				
Moyenne par la méthode des moindres carrés (IC à 95 %)	-1,6 (-2,2; -1,0)	-1,3 (-2,2; -0,3)	-0,3 (-1,5; 0,8)	0,5522

^[1] L'analyse a fait appel au modèle mixte à mesures répétées comportant le traitement, la période de 4 semaines et l'interaction entre traitement et période de 4 semaines comme facteurs fixes et un ajustement pour le score

d'évaluation numérique des pires démangeaisons pour la CBP et le facteur de stratification du taux de phosphatase alcaline supérieur à 3 fois la LSN ou celui du taux de bilirubine totale supérieur à la LSN. Une corrélation non structurée est utilisée.

L'effet du traitement jusqu'à la semaine 52 et la semaine 24 correspond aux effets thérapeutiques moyens des variations par rapport au départ du score d'évaluation numérique sur les 13 premières périodes de 4 semaines et les 6 premières périodes de 4 semaines, respectivement. Les évaluations des scores d'évaluation numérique des pires démangeaisons pour la CBP après que les patients ont cessé prématurément le traitement à l'étude ou ont eu recours à un traitement de secours pour le prurit étaient considérées comme des données manquantes.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : La toxicologie générale a été évaluée chez des rongeurs (souris et rats) et des non-rongeurs (singes) après une administration orale d'une dose unique et de doses répétées sur une période pouvant atteindre 6 mois chez les rats et 12 mois chez les singes.

L'élafibranor a présenté un profil d'innocuité favorable lorsqu'il a été administré par voie orale en doses uniques dans le cadre d'études de toxicité aiguë chez des rats et des souris. Lors d'une étude de 6 mois portant sur l'administration de multiples doses chez des rats, une augmentation du poids du foie, une hypertrophie hépatocellulaire et/ou une nécrose hépatique ont été observées chez des rats exposés à des doses d'élafibranor ≥ 3 mg/kg/jour. Les résultats observés dans le foie peuvent être attribuables à une toxicité hépatique associée au PPAR alpha, qui est propre aux rongeurs. Par conséquent, la pertinence de ces observations pour l'être humain est incertaine. À l'exception des effets hépatiques, la dose sans effet nocif observable est de 100 mg/kg/jour (15,4 fois la dose recommandée chez l'humain selon l'ASC de l'élafibranor libre et le GFT1007).

Aucun effet indésirable n'a été observé lors d'une étude de 12 mois menée chez des singes ayant reçu de multiples doses allant jusqu'à la dose maximale évaluée de 50 mg/kg/jour (15,7 fois la dose recommandée chez l'humain).

De plus, jusqu'à la plus forte dose testée, l'élafibranor n'a présenté aucun des effets pertinents sur les organes et les systèmes précédemment décrits comme des problèmes d'innocuité associés aux agonistes des PPAR gamma (gain de poids, hémodilution, rétention liquidienne menant à une insuffisance cardiaque congestive, cancer de la vessie).

Pharmacologie de l'innocuité

Aucun problème d'innocuité n'a été décelé pendant l'évaluation des effets possibles de l'élafibranor sur le système cardiovasculaire, l'appareil respiratoire et le système nerveux central.

Cancérogénicité : L'élafibranor a fait l'objet d'une évaluation dans deux études de cancérogénicité menées chez des souris et des rats, comportant une administration par gavage oral sur une période pouvant atteindre 2 ans à des doses de 1, 3, 10 ou 30 mg/kg/jour.

Des carcinomes et des adénomes hépatocellulaires ont été observés chez des souris mâles et/ou femelles à une dose ≥ 1 mg/kg/jour (0,1 fois la dose recommandée chez l'humain). La dose sans effet observé associée aux tumeurs chez la souris n'a pas été établie.

Des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires ainsi que des adénomes à cellules de Leydig ont été observés chez des rats mâles à une dose ≥ 10 mg/kg/jour. Des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires, des adénomes acineux du pancréas ainsi que des carcinomes folliculaires thyroïdiens ont été observés chez des rats femelles à une dose de 30 mg/kg/jour. La dose sans effet observé associée aux tumeurs chez le rat était de 3 mg/kg/jour chez les mâles (0,9 fois la dose recommandée chez l'humain) et de 10 mg/kg/jour (3,6 fois la dose recommandée chez l'humain) chez les femelles.

Les tumeurs hépatiques chez les souris et les rats peuvent être attribuables à une toxicité hépatique associée au PPAR alpha, propre aux rongeurs, et aux répercussions qui y sont liées. Par conséquent, la pertinence pour l'être humain est incertaine.

Génotoxicité : Il est peu probable que l'élafibranor, son principal métabolite actif (GFT1007) et le métabolite acyl-glucuronide racémique (GFT3351) représentent un risque génotoxique important chez l'humain.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Une baisse de l'indice de fertilité, une baisse du pourcentage moyen de fœtus vivants et une augmentation des pertes fœtales après l'implantation ont été observées lors d'une étude sur la fertilité du rat et sur la première phase du développement embryonnaire à une dose de 100 mg/kg/jour d'élafibranor, administrée à des mâles et des femelles. La dose sans effet nocif observé sur la fertilité du rat était de 30 mg/kg/jour (5,3 fois la dose recommandée chez l'humain). L'élafibranor a montré des signes de toxicité sur le développement chez le rat et le lapin.

Chez les rates gravides, l'administration d'élafibranor pendant la période d'organogenèse, du jour 6 au jour 17 de la gestation, n'a eu aucun effet sur le développement embryofœtal, à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (environ 100 fois la dose recommandée chez l'humain). Une augmentation du nombre de pertes fœtales après l'implantation et de résorptions totales, une diminution du nombre de fœtus en vie, du nombre de fœtus par rate et du poids corporel des fœtus, ainsi que des modifications viscérales et squelettiques (tronc artériel brachiocéphalique court et ossification incomplète), mais sans malformation fœtale, ont été observées à une dose de 1000 mg/kg/jour (environ 167 fois la dose recommandée chez l'humain).

Chez les lapines gravides, l'administration d'élafibranor pendant la période d'organogenèse à la dose élevée de 300 mg/kg/jour (3 fois la dose recommandée chez l'humain) a été associée à une toxicité maternelle marquée, à une létalité embryonnaire accrue, à une réduction du poids du fœtus et à des malformations fœtales. À la dose intermédiaire de 100 mg/kg/jour (0,5 fois la dose recommandée chez l'humain), malgré la toxicité maternelle, il n'y a eu aucun effet sur la survie embryofœtale et le poids du fœtus ni aucune malformation fœtale. La seule observation concernait des modifications de l'ossification fœtale, dans les os distaux des membres. Aucun effet indésirable sur le développement embryofœtal n'a été observé à la faible dose de 30 mg/kg/jour (c.-à-d. environ 0,1 fois la dose recommandée chez l'humain).

Lors d'une étude pré- et postnatale chez le rat, l'exposition maternelle à l'élafibranor (≥ 2 fois la dose recommandée chez l'humain) a été associée à une diminution de la survie des ratons, à une coloration bleue ou noire de la partie caudale de certains ratons, à une diminution du poids des ratons et à des retards du développement, à toutes les doses. L'élafibranor et le GFT1007 n'ont pas été détectés dans le plasma des ratons dont les mères avaient été exposées à la dose la plus élevée, à l'exception de 2 ratons présentant une faible concentration plasmatique de GFT1007. Par conséquent, il existe une possibilité que l'élafibranor passe dans le lait maternel.

Toxicologie juvénile

Lors d'une étude sur la toxicité juvénile menée chez le rat, des effets liés au traitement, mais qui ne sont pas des effets indésirables, ont été observés à des doses de 10, de 30 et de 100 mg/kg/jour. Les effets liés au traitement ont été semblables à ceux observés lors des études à doses multiples chez le rat adulte. La dose sans effet nocif observé était de 100 mg/kg/jour (23 fois la dose recommandée chez l'humain) et la plus faible dose sans effet nocif observé n'a pas été établie.

Toxicologie particulière

Pouvoir phototoxique

Dans le test *in vitro* faisant appel à des fibroblastes 3T3, l'élafibranor a démontré un pouvoir phototoxique, mais pas le GFT1007. D'après l'étude de suivi menée chez des souris comportant un protocole UV-LLNA, il a été conclu qu'aucun risque de phototoxicité *in vivo* n'était associé à l'élafibranor jusqu'à la plus haute dose testée de 800 mg/kg/jour (environ 46 fois l'exposition humaine à la dose de 80 mg une fois par jour). De plus, des études de distribution tissulaire utilisant l'élafibranor radiomarqué chez des souris, des rats et des singes ont démontré que l'élafibranor ne s'accumulait pas dans les yeux et la peau, ce qui en limite le pouvoir phototoxique.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrIQIRVO^{MD} Comprimés d'élafibranor

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **IQIRVO** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **IQIRVO** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on IQIRVO?

Pour l'indication ci-dessous, IQIRVO a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie que Santé Canada l'a examiné et qu'il peut être acheté et vendu au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament agit bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

- On utilise IQIRVO pour traiter les adultes atteints d'une maladie du foie appelée cholangite biliaire primitive (CBP). On l'utilise en association avec un autre médicament, l'acide ursodésoxycholique (AUDC), chez les adultes qui ne répondent pas adéquatement à l'AUDC ou en monothérapie chez les adultes qui ne tolèrent pas l'AUDC.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation qui permet de vendre un médicament au Canada.

Seul un produit qui permet de traiter, de prévenir ou de détecter une maladie grave ou mettant la vie en danger peut faire l'objet d'une approbation avec conditions de Santé Canada. Ces produits doivent s'avérer prometteurs sur le plan de l'efficacité, être de qualité et raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que les traitements existants.

Les fabricants de produits doivent convenir par écrit d'indiquer clairement dans la monographie que le produit a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres études pour vérifier que le produit agit bien comme il se doit, d'assurer une surveillance après la vente et de signaler leurs conclusions à Santé Canada.

Comment IQIRVO agit-il?

IQIRVO, utilisé pour traiter la cholangite biliaire primitive (CBP), contient de l'élafibranor, qui est la substance active. L'élafibranor est un médicament qui cible le foie. Il aide à améliorer le fonctionnement de votre foie en réduisant la quantité d'acide biliaire produite par celui-ci et en réduisant l'accumulation de bile. Il atténue également l'inflammation du foie, ce qui peut ralentir

ou prévenir la progression de la maladie.

Quels sont les ingrédients d'IQIRVO?

Ingrédient médicamenteux : élafibranor

Ingrédients non médicamenteux : alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, macrogol, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et talc.

IQIRVO se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Comprimés; 80 mg

N'utilisez pas IQIRVO dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique à l'élafibranor.
- Vous êtes allergique à l'un des ingrédients d'IQIRVO ou à l'un des composants du contenant.
- Vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir.
- Vous pourriez devenir enceinte et vous n'utilisez pas de méthode efficace de contraception. Pour en savoir plus, voir « Autres mises en garde, Grossesse ».
- Vous êtes atteint d'une maladie du foie au stade avancé appelée cirrhose décompensée.

IQIRVO n'est pas approuvé pour traiter les patients âgés de 17 ans et moins. On ne sait pas si IQIRVO est sûr et efficace chez ces patients.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser IQIRVO, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous présentez un blocage de la circulation de la bile appelé obstruction complète des voies biliaires;
- si vous avez reçu une greffe du foie.

Autres mises en garde

Grossesse

Vous ne devez pas prendre IQIRVO si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, car IQIRVO pourrait nuire à votre bébé à naître. Votre professionnel de la santé s'assurera que vous n'êtes pas enceinte avant que vous commenciez à prendre IQIRVO. Vous devrez utiliser une méthode de contraception efficace pendant la prise d'IQIRVO et pendant les 3 semaines qui suivront l'arrêt du traitement. Vous devrez utiliser une méthode de contraception non hormonale, comme des condoms. Si vous utilisez une méthode de contraception hormonale, vous devrez également utiliser une méthode de contraception non hormonale. Consultez votre professionnel de la santé pour connaître les méthodes de contraception efficaces. Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par IQIRVO, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter votre enfant pendant que vous prenez IQIRVO et pendant les 3 semaines qui suivront l'arrêt du traitement. On ne sait pas si IQIRVO passe dans le lait maternel. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelle serait la meilleure façon

de nourrir votre bébé pendant votre traitement par IQIRVO.

Troubles musculaires

IQIRVO peut augmenter le taux de créatine phosphokinase (CPK), une enzyme que l'on retrouve dans le sang. Il peut également causer une affection appelée rhabdomyolyse. Votre professionnel de la santé évaluera votre taux de CPK avant que vous commenciez à prendre IQIRVO et tout au long de votre traitement. Si vous prenez un médicament appelé statine pour abaisser le taux de cholestérol, informez-en votre professionnel de la santé avant de prendre IQIRVO. La prise d'une statine en même temps qu'IQIRVO peut augmenter votre risque de rhabdomyolyse. Consultez votre professionnel de la santé si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants : douleur musculaire ou courbatures, faiblesse, enflure, urine brun foncé (couleur de thé), fatigue. Votre professionnel de la santé pourrait vous demander d'interrompre ou d'abandonner le traitement par IQIRVO. Si une rhabdomyolyse est soupçonnée, cessez de prendre IQIRVO et obtenez immédiatement des soins médicaux.

Troubles du foie

IQIRVO peut causer des troubles du foie. Votre professionnel de la santé évaluera le fonctionnement de votre foie avant que vous commenciez à prendre IQIRVO et tout au long de votre traitement. Consultez votre professionnel de la santé si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants : nausées, vomissements, perte de poids, douleur abdominale, fatigue, démangeaisons. Votre professionnel de la santé pourrait vous demander d'interrompre ou d'abandonner le traitement par IQIRVO. Cessez de prendre IQIRVO et obtenez immédiatement des soins médicaux si vous remarquez un jaunissement de votre peau ou de vos yeux ou si vous avez une urine foncée.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec IQIRVO :

- rifampine (pour le traitement des infections bactériennes);
- chélateurs des acides biliaires (pour réduire le taux de cholestérol).

Comment utiliser IQIRVO?

- Prenez IQIRVO exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Vous pouvez prendre IQIRVO avec ou sans nourriture.
- Avalez les comprimés entiers avec de l'eau. N'écrasez pas les comprimés.
- Si vous prenez un médicament appelé chélateur des acides biliaires, prenez IQIRVO au moins 4 heures avant ou 4 heures après la prise de ce médicament. Si ce n'est pas possible, espacez le plus possible la prise d'IQIRVO et celle du chélateur des acides biliaires.
- Suivez toutes les instructions fournies par votre professionnel de la santé.

Dose habituelle

La dose habituelle pour un adulte est de 1 comprimé, une fois par jour, à environ la même heure tous les jours.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité d'IQIRVO, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, le centre antipoison de votre région ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose, sautez cette dose et prenez la dose suivante au moment prévu. Ne doublez jamais la dose pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à IQIRVO?

Lorsque vous prenez IQIRVO, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre

- Brûlures d'estomac
- Régurgitation
- Douleur abdominale
- Bouche sèche
- Douleur articulaire
- Gain ou perte de poids
- Étourdissements

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Fracture (fêlure ou cassure de l'os)		X	
Calculs biliaires : douleur abdominale, nausées, vomissements.		X	
Troubles du foie : nausées, vomissements, perte de poids, douleur abdominale, fatigue, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, démangeaisons.		X	
Hausse de la créatine phosphokinase (CPK) (taux plus élevé dans le sang d'une enzyme que l'on trouve habituellement dans les muscles) : faiblesse musculaire, enflure, fatigue.		X	
Myalgie (douleur aux muscles) : douleur musculaire, douleurs ou courbatures, raideur, faiblesse musculaire, crampes.		X	
PEU FRÉQUENT			
Réaction allergique : enflure du visage, de la langue ou de la gorge, essoufflement, difficulté à respirer, sensation de serrement dans la			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
poitrine, bouffées de chaleur, nausées, mal de tête, éruption cutanée, urticaire, démangeaisons.			
Anémie (réduction du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie ou faiblesse, pâleur, essoufflement.		X	
Éruption cutanée		X	
RARE			
Troubles des reins : diminution du volume d'urine, enflure, fatigue, nausées, vomissements, confusion, douleur abdominale ou au dos.		X	
Rhabdomyolyse (dégradation des muscles endommagés) : douleur musculaire ou courbatures, faiblesse musculaire, enflure, urine foncée, fatigue.			X
TRÈS RARE			
Obstruction des voies biliaires (blocage des canaux biliaires) : douleur abdominale, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, selles pâles, nausées, vomissements, fièvre, démangeaisons, perte d'appétit.			X

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez le médicament à la température ambiante (de 15 à 30 °C).
Gardez-le hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur IQIRVO :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.ipsen.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-855-215-2288.

Le présent feuillet a été rédigé par Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc.

Dernière révision : 25 avril 2025