

Décision n°2023.0078/DC/SEM du 23 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité LIVMARLI

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 23 février 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PHARMA BLUE pour la spécialité LIVMARLI, reçue le 26 août 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 8 septembre 2022 au demandeur ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée le 9 décembre 2022 à la spécialité LIVMARLI ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 4 et 20 octobre 2022 puis le 10 novembre 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 15 décembre 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 15 février 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament LIVMARLI, dans l'indication « traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille à partir de l'âge de 2 mois », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire PHARMA BLUE a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale dans le mois suivant l'octroi de son autorisation de mise sur le marché.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. Le syndrome d'Alagille (SAG) est une maladie multisystémique complexe rare, génétique, autosomique dominante. Cliniquement, la maladie hépatique cholestatique associée au SAG se présente la plupart du temps avec un prurit débilitant et intraitable, qui peut être une indication pour une transplantation hépatique, même en l'absence d'insuffisance hépatique. Les manifestations cliniques sévères et permanentes comprennent le prurit (80 % à l'âge de 2 ans), les xanthomes (40 % à l'âge de 2 ans), une fatigue chronique (entre 65 % et 85 %), un retard de croissance (entre 50 % et 87 %).
- Il n'existe pas de traitement approprié dans la mesure où il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent et les médicaments à visée symptomatique utilisés hors AMM sont d'efficacité limitée, avec un profil de tolérance limitant leur utilisation, notamment en pédiatrie.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée au regard de l'absence de traitement approprié.

- Ce médicament est présumé innovant au regard des données cliniques disponibles qui ont évalué l'efficacité et la tolérance du LIVMARLI dans une population de patients pédiatriques. L'efficacité du LIVMARLI par rapport au placebo est démontrée en termes de réduction du taux d'acides biliaires sériques entre les semaines 18 et 22 (critère de jugement principal) portant uniquement sur un sous-groupe de 15 patients pédiatriques ayant répondu au LIVMARLI à la semaine 18, avec une différence statistiquement significative entre les groupes LIVMARLI et placebo de -117,3 (52,9) $\mu\text{mol/L}$; IC95% [-232,38 ; -2,18] ; $p=0,0464$. LIVMARLI comble un besoin médical non couvert. Le plan de développement est adapté.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

LIVMARLI 9,5 mg/ml

solution buvable

du laboratoire PHARMA BLUE

dans l'indication « traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) à partir de l'âge de 2 mois ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 23 février 2023.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Maralixibat****LIVMARLI 9,5 mg/mL,****Solution buvable****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 15 février 2023**

- ➔ **Syndrome d'Alagille**
- ➔ **Secteur : Hôpital**

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

- traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) à partir de l'âge de 2 mois.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2	Existence de traitements appropriés	5
4.3	Mise en œuvre du traitement	7
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	7
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
5.	Conclusions de la Commission	21
6.	Recommandation de la Commission	21
7.	Informations administratives et réglementaires	22

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de LIVMARLI (maralixibat) 9,5 mg/ml solution buvable dans le « *traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) à partir de l'âge de 2 mois* », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique. LIVMARLI (maralixibat) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) sous circonstances exceptionnelles dans cette indication le 9 décembre 2022.

Le maralixibat est un inhibiteur sélectif et réversible du transporteur iléal des acides biliaires (IBAT) qui agit localement dans l'iléon distal. Il diminue la réabsorption des acides biliaires et augmente leur clairance par le côlon, réduisant ainsi la concentration sérique des acides biliaires.

Il est à noter qu'en janvier 2022, le laboratoire a déposé une demande d'accès précoce pré-AMM de LIVMARLI (maralixibat) dans le « traitement de la maladie hépatique cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) âgés de 1 an et plus » puis, avait retiré sa demande en date du 23 mars 2022. En avril 2022, le laboratoire a effectué une nouvelle demande d'accès précoce pré-AMM qu'il a de nouveau retirée en date du 23 juin 2022. Ces 2 retraits ont été motivés par le souhait du laboratoire de répondre aux questions de l'EMA dans le cadre de la procédure d'évaluation de l'AMM.

Depuis le 26 janvier 2021, LIVMARLI (maralixibat) fait l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation nominatives (ATUn) devenues autorisations d'accès compassionnel (AAC) (cf paragraphe 4.5.2.3. Données de l'ATU nominative et de l'accès compassionnel).

LIVMARLI (maralixibat) a reçu la désignation de médicament orphelin le 18 décembre 2013 dans le traitement du syndrome d'Alagille.

Le laboratoire a déposé une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans la même indication que celle revendiquée pour la demande d'accès précoce post-AMM.

2. Indication

« Traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) à partir de l'âge de 2 mois. »

3. Posologie et mode d'administration

« Le traitement par LIVMARLI (maralixibat) doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de maladies hépatiques cholestatiques.

Posologie

La dose cible recommandée est de 380 microgrammes/kg une fois par jour. La dose initiale est de 190 microgrammes/kg une fois par jour et la dose devra être augmentée à 380 microgrammes/kg une fois par jour au bout d'une semaine. [...].

Si le traitement est mal toléré, une réduction de la dose de 380 microgrammes/kg/jour à 190 microgrammes/kg/jour ou une interruption du traitement peuvent être envisagées. La dose quotidienne maximale recommandée pour les patients pesant plus de 70 kg est de 3 mL (28,5 mg). »

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de LIVMARLI (maralixibat) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Le syndrome d'Alagille (SAG) est une maladie multisystémique complexe rare, génétique, autosomique dominante, causée par des mutations hétérozygotes sur les gènes *jagged 1* (JAG1) ou *notch receptor 2* (NOTCH2), codant pour les composants de la voie de signalisation Notch.

L'impact du SAG sur le foie est caractérisé par une paucité des voies biliaires, avec des voies biliaires étroites et mal formées, qui conduit à une cholestase chronique intrahépatique sévère avec accumulation systémique d'acides biliaires¹ et l'apparition de lésions hépatiques². La maladie du foie associée a l'impact le plus important sur le fardeau de la maladie pour la plupart des patients vivant avec cette maladie^{3,4}.

La cholestase intrahépatique chronique sévère survient dans environ 95 % des cas, généralement avant les 3 premiers mois de vie. Des niveaux élevés d'acides biliaires sériques, de prurit et d'ictère (bilirubine élevée) sont les caractéristiques du SAG et reflètent le flux biliaire altéré¹.

Cliniquement, la maladie hépatique cholestatique associée au SAG se présente la plupart du temps avec un prurit débilitant et intraitable, qui peut être une indication pour une transplantation hépatique, même en l'absence d'insuffisance hépatique⁵. Les manifestations cliniques sévères et permanentes comprennent le prurit (80 % à l'âge de 2 ans), les xanthomes (40 % à l'âge de 2 ans), une fatigue chronique (entre 65 % et 85 %), un retard de croissance (entre 50 % et 87 %)³.

Une malabsorption des vitamines liposolubles et un risque accru de fractures osseuses dues à une malformation des travées osseuses peuvent également être présents.

Les symptômes liés à la cholestase entraînent une dégradation marquée de la qualité de vie.

Un diagnostic de SAG est posé généralement sur la base d'une histologie hépatique montrant une paucité des voies biliaires, d'un génotypage et doit répondre à au moins 3 des critères principaux suivants : cholestase chronique, traits caractéristiques du visage (front bombé, petit menton pointu, hypertélorisme), anomalies ophtalmiques, atteintes squelettiques, anomalies cardiovasculaires,

¹ Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. Eur J Hum Genet. 2012 Mar;20(3):251-7. doi: 10.1038/ejhg.2011.181. Epub 2011 Sep 21. PMID: 21934706; PMCID: PMC3283172.

² Gonzales E, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. Lancet. 2021 Oct 30;398(10311):1581-1592. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01256-3. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34755627.

³ Kamath, et al. Systematic review: the epidemiology, natural history, and burden of Alagille syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67:148-56.

⁴ Vandriel SM, et al. Clinical features and natural history of 1154 Alagille syndrome patients: results from the international multicenter GALA study group. J Hepatol. 2020;73:S554-5.

⁵ Kamath, et al. Outcomes of liver transplantation for patients with Alagille syndrome: the studies of pediatric liver transplantation experience. Liver Transpl. 2012;18(8):940-948

anomalies rénales et anomalies vasculaires^{6,7,8}. Une analyse génétique confirme le diagnostic. Le diagnostic du SAG survient généralement au cours de la première année de vie, l'âge au moment de la présentation clinique allant de moins de 3 mois à 10 ans⁵.

La survie sans greffe du foie chez les patients atteints du SAG va de 24 à 41 % à l'âge de 18,5 ans^{9,10}. Le taux de mortalité du SAG varie de 17 à 26%^{11,12}. L'espérance de vie estimée à 20 ans est de 75 % pour les patients atteints du SAG, de 80 % pour les patients atteints du SAG qui ne nécessitent pas de transplantation hépatique et de 60 % pour les patients atteints du SAG qui nécessitent une transplantation hépatique¹². Pour les patients atteints du SAG qui ont eu une transplantation hépatique, le taux de survie à 1 an estimé est de 87 %⁵.

La prévalence du SAG est estimée entre 1 sur 30 000 et 1 sur 70 000^{13,14}. Cependant, en raison de la nature phénotypique variable du SAG, il est probable que cette pathologie soit sous-diagnostiquée ou mal diagnostiquée.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

La prise en charge du syndrome d'Alagille est multidisciplinaire, uniquement symptomatique et repose entre autres sur l'utilisation de traitements médicamenteux utilisés hors-AMM car il n'existe pas de médicament ayant l'AMM ou recommandé dans cette maladie.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de LIVMARLI (maralixibat) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) à partir de l'âge de 2 mois.

4.2.2.1 Médicaments

Il n'existe pas de médicament ayant une AMM ou recommandé dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) à partir de l'âge de 2 mois.

⁶ Kamath et al. Development of a novel tool to assess the impact of itching in pediatric cholestasis. *Patient* 2018; 11: 69–82.

⁷ Hartley JL, Gissen P, Kelly DA. Alagille syndrome and other hereditary causes of cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2013;17(2):279-300.

⁸ Kamath, Loomes KM, Piccoli DA. Medical management of Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(6):580-586.

⁹ Kamath, et al. Outcomes of childhood cholestasis in Alagille syndrome: results of a multicenter observational study. *Hepatol Commun.* 2020;4:387–98.

¹⁰ Vandriel SM, et al. Clinical features and natural history of 1154 Alagille syndrome patients: results from the international multicenter GALA study group. *J Hepatol.* 2020;73:S554–5.

¹¹ Alagille D, et al. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr.* 1987 Feb;110(2):195-200. doi: 10.1016/s0022-3476(87)80153-1. PMID: 3806290.

¹² Emerick KM, et al. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology.* 1999 Mar;29(3):822-9. doi: 10.1002/hep.510290331. PMID: 10051485.

¹³ Kamath, et al. Consequences of JAG1 mutations. *J Med Genet.* 2003 Dec;40(12):891-5. doi: 10.1136/jmg.40.12.891. PMID: 14684686; PMCID: PMC1735339.

¹⁴ Leonard LD, et al. Clinical utility gene card for: Alagille syndrome (ALGS). *Eur J Hum Genet.* 2014;22(3).

Des médicaments (acide ursodésoxycholique, rifampicine, cholestyramine, naltrexone) sont utilisés hors AMM pour le traitement du prurit¹⁵. Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou en association en cas de prurit difficile à traiter. L'efficacité limitée des traitements utilisés hors AMM est mise en évidence par le fait que le prurit réfractaire est une des causes du recours à la transplantation hépatique pour le SAG^{16,17}. De plus, leur profil de tolérance limite leur utilisation, notamment en pédiatrie.

L'acide ursodésoxycholique (utilisé hors AMM), la cholestyramine et d'autres médicaments hypocholestérolémiants sont utilisés pour le traitement des xanthomes.

Ces spécialités utilisées hors AMM, d'efficacité limitée ne sont pas retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

A noter qu'une demande d'AAP pré-AMM pour la spécialité BYLVAY (odevixibat, inhibiteur sélectif réversible du transporteur iléal d'acide biliaire [IBAT]) dans le traitement de la cholestase et du prurit associés au SAG pour les patients de la naissance à l'âge adulte est en cours d'évaluation par la HAS. Dans l'attente des résultats de cette évaluation, cette spécialité n'est pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Un régime hypercalorique riche en maltose dextrine et triglycérides à chaînes moyennes peut être mis en place. Des compléments alimentaires et des vitamines liposolubles sont utilisés pour améliorer l'état nutritionnel et pour prévenir ou corriger les carences vitaminiques¹⁸.

La transplantation hépatique est indiquée en cas de cirrhose, de prurit réfractaire ou de retard de croissance entraînant une qualité de vie détériorée.

Ces comparateurs non médicamenteux ne sont pas retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents.

➔ Conclusion

En l'absence de traitement autorisé ou recommandé, les médicaments utilisés hors AMM étant à visée symptomatique, d'efficacité limitée avec un profil de tolérance limitant leur utilisation, notamment en pédiatrie, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à LIVMARLI (maralixibat), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

Les médicaments utilisés dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille sont des traitements symptomatiques utilisés hors AMM¹⁵. Leur efficacité est limitée car la persistance des symptômes est la cause du recours à la majorité des transplantations hépatiques

¹⁵ Kronsten V, Fitzpatrick E, Baker A. Management of cholestatic pruritus in paediatric patients with alagille syndrome: the King's College Hospital experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013 Aug;57(2):149-54. doi: 10.1097/MPG.0b013e318297e384. PMID: 23619030.

¹⁶ Kamath , Wen Y, Goodrich NP, et al. Outcomes of childhood cholestasis in Alagille syndrome: results of a multicenter observational study. Hepatol Commun.2020;4:387–98.

¹⁷ Vandriel SM, Liting L, She H, et al. Clinical features and natural history of 1154 Alagille syndrome patients: results from the international multicenter GALA study group. J Hepatol. 2020;73:S554–5.

¹⁸ Kamath et al. Systematic review: the epidemiology, natural history, and burden of Alagille syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67:148–56.

dans le syndrome d'Alagille^{9,19}. De plus, leur profil de tolérance limite leur utilisation, notamment en pédiatrie.

➔ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce au regard des connaissances médicales avérées, dans la mesure où il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent et les médicaments à visée symptomatique utilisés hors AMM sont d'efficacité limitée, avec un profil de tolérance limitant leur utilisation, notamment en pédiatrie.

4.3 Mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, rare et invalidante, qu'il n'existe pas de traitement approprié et au regard du niveau de preuve apporté par LIVMARLI (maralixibat).

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

LIVMARLI (maralixibat) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

LIVMARLI (maralixibat) représente une nouvelle modalité de prise en charge du prurit cholestatique des patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) à partir de l'âge de 2 mois susceptible d'apporter un changement substantiel aux enfants et adultes en termes d'efficacité au regard des données cliniques disponibles (décrites ci-après), indication pour laquelle le besoin médical est non couvert et pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

4.5.2 Données disponibles

La demande d'inscription de LIVMARLI (maralixibat) repose sur 6 études cliniques réalisées chez des **patients pédiatriques**²⁰ atteints de SAG :

– Agés de 12 mois à 18 ans²⁰ :

- Une étude de phase II (étude ICONIC ou LUM001-304) évaluant la sécurité et l'efficacité du maralixibat, comprenant une période contrôlée versus placebo randomisée, en double aveugle, pendant 4 semaines, suivie d'une période d'extension en ouvert de 204 semaines,
- Quatre études réalisées à une posologie hors AMM, dont seules les données de tolérance sont présentées (cf. rubrique 4.5.2.2 Tolérance du présent avis) :

¹⁹ Vandriel SM, Liting L, She H, et al. Clinical features and natural history of 1154 Alagille syndrome patients: results from the international multicenter GALA study group. J Hepatol. 2020;73:S554–5.

²⁰ L'une des études (ICONIC) pouvait inclure des patients âgés de 18 ans, mais aucun n'a été inclus.

- Une étude de phase II (étude ITCH ou LUM001-301), contrôlée versus placebo de 13 semaines et son extension IMAGINE II (LUM001-305) en ouvert à long terme, réalisées avec une posologie du maralixibat hors AMM (70, 140 ou 280 µg/kg/jour),
 - Une étude de phase II IMAGO (LUM001-302), contrôlée versus placebo et son extension IMAGINE (LUM001-303) en ouvert à long terme, réalisées avec une posologie du maralixibat hors AMM (70, 140 ou 280 µg/kg/jour).
- **Agés de moins de 12 mois :**
- Une étude de phase II (étude MRX-801 ou RISE) en ouvert de 13 semaines évaluant la tolérance et l'efficacité du maralixibat. Seuls les résultats intermédiaires de cette étude sont disponibles et présentés dans le présent avis.

Une comparaison indirecte de la survie sans événement à 6 ans des patients traités par maralixibat par rapport à un groupe témoin issu d'une cohorte historique de suivi de l'évolution naturelle de la maladie a également été versée au dossier.

Des informations parcellaires issues de l'ATUn figurent au paragraphe 4.5.2.3 du présent avis.

4.5.2.1 Efficacité

➔ Étude de phase II comprenant une période randomisée contrôlée versus placebo chez les patients âgés de 12 mois à 18 ans (étude ICONIC ou LUM001-304)

Il s'agit d'une étude pivot de phase II de 48 semaines, multicentrique, comprenant une phase de titration de 18 semaines suivie d'une période randomisée de « *drug withdrawal* », en double-aveugle, contrôlée versus placebo pendant 4 semaines (interruption du traitement dans le groupe placebo), suivie d'une période d'extension en ouvert allant jusqu'à 204 semaines.

- Cette étude a inclus des patients âgés de 12 mois à 18 ans inclus :
- avec un diagnostic de SAG,
- avec au moins un des signes de cholestase suivants :
- taux d'acides biliaires sériques totaux et GGT > 3 x limite supérieure normale (LSN) pour l'âge,
- bilirubine conjuguée > 1 mg/dL,
- carence en vitamines liposolubles inexplicable,
- prurit intraitable explicable uniquement par une maladie hépatique,
- un score quotidien moyen au questionnaire *Itch Reported Outcome* (ItchRO)²¹ > 2 pendant 2 semaines consécutives lors de la période de sélection.

Pour être inclus dans la période d'extension en ouvert, les patients devaient avoir terminé la période en double-aveugle de 4 semaines puis la période de traitement en ouvert de 26 semaines, correspondant à la visite de la 48ème semaine de l'étude, sans présenter de signal de tolérance majeur ou sans avoir arrêté l'étude pour des raisons de sécurité jugées non liées au maralixibat (avec des résultats de laboratoire revenus à des niveaux acceptables ou absence de motif d'arrêt de l'étude, selon l'investigateur).

L'étude comprenait 4 parties (cf Figure 1 ci-dessous).

²¹ Le questionnaire *Itch Reported Outcome* (ItchRO) est un outil permettant d'évaluer les démangeaisons par les cliniciens et les patients eux-mêmes, 2 fois par jour (matin et soir). Chaque évaluation est scorée de 0 (absence de démangeaison) à 4 (démangeaison sévère). Le score le plus élevé entre les deux évaluations est retenu et représente le score quotidien, défini comme la mesure des pires démangeaisons au cours des dernières 24 heures. Les enfants âgés de 9 ans et plus remplissent le questionnaire seuls et les enfants âgés de 5 à 8 ans, le remplissent à l'aide d'un soignant, si besoin.

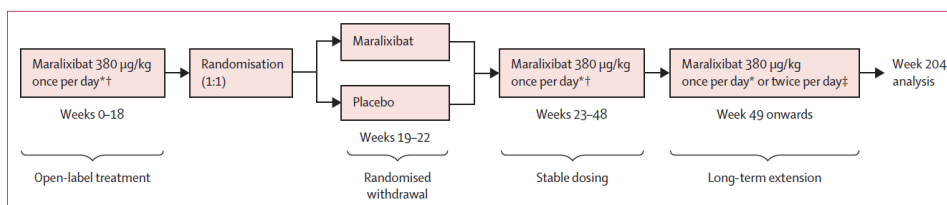


Figure 1. Schéma de l'étude ICONIC

L'étude principale s'est déroulée pendant 48 semaines, comprenant :

- la période de titration en ouvert de 18 semaines, comprenant une période d'escalade de dose de 6 semaines jusqu'à la dose de 400 µg/kg/jour de maralixibat²², suivie d'une période à dose stable de 12 semaines à la dose de 400 µg/kg/jour de maralixibat (ou la dose maximale tolérée inférieure à la dose de 400 µg/kg/jour),
- la période de traitement en double-aveugle de 4 semaines au cours de laquelle les patients ont été randomisés (selon un ratio d'allocation 1:1) pour poursuivre le maralixibat ou recevoir un placebo. Les patients du groupe placebo ont interrompu leur traitement initial pour recevoir du maralixibat et les patients du groupe maralixibat poursuivaient leur traitement à la même dose,
- la période de traitement en ouvert de 26 semaines à dose stable de maralixibat jusqu'à 400 µg/kg/jour. Les patients du groupe placebo de la période en double-aveugle recevaient la dose de maralixibat administrée lors de la période d'escalade de dose de 6 semaines et les patients du groupe maralixibat poursuivaient leur traitement par maralixibat à la même dose.

Les périodes de suivi comprenaient :

- une période de suivi en ouvert à long terme de 52 semaines, facultative, au cours de laquelle les patients recevaient jusqu'à 400 µg/kg/jour de maralixibat (ou la dose maximale tolérée inférieure à la dose de 400 µg/kg/jour).
- les patients pouvaient ensuite être inclus dans une seconde étude de suivi en ouvert à la même dose que celle de l'étude principale ou recevaient jusqu'à 800 µg/kg/jour de maralixibat, administré en 2 doses quotidiennes, s'ils étaient éligibles²³.

Le critère de jugement principal était la variation moyenne entre les semaines 18 et 22 des taux d'acides biliaires sériques à jeun chez les seuls patients ayant précédemment répondu au traitement par le maralixibat, défini par une réduction d'acides biliaires sériques $\geq 50\%$ entre l'inclusion et la semaine 12 ou la semaine 18 (ie, durant la phase de titration), dite population en intention de traiter modifiée (mITT)²⁴.

Une analyse de sensibilité a été réalisée chez les patients avec une réduction du taux d'acides biliaires sériques $\geq 50\%$ à la semaine 48 par rapport à l'inclusion.

Les critères de jugement principal et secondaires ont été analysés à l'aide d'un modèle ANCOVA, incluant le groupe de traitement comme facteur et les acides biliaires sériques à la semaine 18 comme co-variables dans la population mITT.

Effectifs

Au total, 31 patients ont été inclus dans la phase de titration en ouvert et 29 patients ont été randomisés dans la phase de traitement en double aveugle, dont 13 patients dans le groupe maralixibat et 16

²² 400 µg/kg/jour de chlorure de maralixibat correspondent à 380 µg/kg/jour de maralixibat base.

²³ L'éligibilité à une dose de 800 µg/kg/jour était basée sur le taux d'acides biliaires sériques et le score ItchRO.

²⁴ La population ITTm est représentée par l'ensemble des patients inclus dans l'étude et ayant reçu le traitement d'étude jusqu'à la semaine 18 et avec une réduction du taux d'acides biliaires sériques $\geq 50\%$ aux semaines 12 ou 18.

patients dans le groupe placebo. Parmi eux, 14 (45,2%) patients ont terminé l'étude et 3 (9,7%) patients ont eu de réduction de dose (cf Tableau 1. ci-dessous). La population en ITTm comprenait 15 patients : 5 patients dans le groupe maralixibat et 10 patients dans le groupe placebo.

Tableau 1. Effectifs - étude ICONIC

	Période de titration en ouvert (semaines 1 à 18)	Période randomisée en double-aveugle (semaines 19 à 22)		Période de traitement en ouvert (semaines 22 à 48)	Période d'extension (> semaine 48)
n (%)	Maralixibat	Groupe maralixibat	Groupe placebo	Maralixibat	Maralixibat
Effectif de la période concernée	31 (100)	13 (100)	16 (100)	29 (100)	23 (100)
Patients ayant terminé la période concernée	29 (93,5)	13 (100)	16 (100)	23 (79,3)	14 (60,9)
Population ITT²⁵	31 (100)	13 (100)	16 (100)	29 (100)	23 (100)
Population mITT	15 (48,4)	5 (38,5)	10 (62,5)	15 (51,7)	15 (65,2)
Population de tolérance	31 (100)	13 (100)	16 (100)	29 (100)	23 (100)

Au total, 8 déviations majeures au protocole ont été identifiées chez 7 patients : erreurs de dosage (n=4), critères d'inclusion et d'exclusion (n=2), procédures (n=2).

Caractéristiques des patients à l'inclusion (population de tolérance, Tableau 2)

Population totale

A l'inclusion, l'âge moyen des 29 patients était de $5,4 \pm 4,3$ ans (min – max : 1-15 ans) et 61,3% (19/31) étaient des hommes. Le z-score de la taille était de $-1,67 \pm 1,34$ et le z-score du poids de $-1,70 \pm 1,18$.

Le délai médian depuis le diagnostic de la maladie était de 58,0 mois. Plus d'un quart des patients (25,8%) avait des antécédents familiaux de la maladie. La totalité (100,0%) des patients présentait la mutation *JAGGED1* et aucun patient la mutation *NOTCH2*.

La majorité des patients (93,5%) était précédemment traitée pour des démangeaisons : inducteurs enzymatiques oraux (80,6%), ursodiol oral (71,0%), antihistaminiques oraux (29,0%), résines chélatrices orales (22,6%) ou anticonvulsivants oraux (16,1%).

La majorité des patients a reçu 2 traitements antérieurs ou plus du prurit, dont l'acide ursodésoxycholique (80,6%) et la rifampicine (74,2%), le phénobarbital (12,9%), la sertraline et la naltrexone (3,2% chacun).

Les scores moyen ItchRO de sévérité et de fréquence évalués par le clinicien étaient respectivement de $2,90 \pm 0,55$ et de $3,00 \pm 0,60$. Le score moyen de grattage évalué par le clinicien était de $3,3 \pm 0,90$, correspondant à des abrasions évidentes.

Les taux moyens (ET) d'acides biliaires sériques étaient de 283,5 (210,6) $\mu\text{mol/L}$, de phosphatase alcaline (PAL) de 601,3 (274,8) U/L, d'ASAT de 181,0 (108,6) U/L, d'ALAT de 167,7 (75,9) U/L, de GGT de 508,4 (389,4) U/L et de bilirubine totale de 6,1 (5,7) mg/dL.

²⁵ La population ITT est représentée par l'ensemble des patients inclus dans l'étude et ayant reçu au moins une dose du traitement d'étude.

Tableau 2. Principales caractéristiques démographiques des patients et de la maladie à l'inclusion (population de tolérance) – étude ICONIC

	Période de titration en ouvert (semaines 1 à 18)	Période randomisée en double-aveugle (semaines 19 à 22)		Période de traitement en ouvert (semaines 22 à 48)	Période d'extension (> semaine 48)
	Maralixibat (N=31)	Groupe maralixibat (N=13)	Groupe placebo (N=16)	Maralixibat (N=29)	Maralixibat (N=23)
Caractéristiques démographiques					
Age (ET), ans	5,4 (4,3)	5,5 (5,0)	5,8 (3,8)	5,7 (4,3)	6,2 (4,3)
Sexe masculin, n (%)	19 (61,3)	9 (69,2)	10 (62,5)	19 (65,5)	14 (60,9)
z-score de la taille (ET)	-1,67 (1,34)	-1,54 (1,26)	-1,83 (1,48)	-1,70 (1,37)	-1,68 (1,40)
z-score du poids (ET)	-1,70 (1,18)	-1,70 (1,33)	-1,60 (0,98)	-1,64 (1,13)	-1,46 (0,95)
Antécédents familiaux et de la maladie					
Antécédents familiaux SAG, n (%)	8 (25,8)	1 (7,7)	7 (43,8)	8 (27,6)	8 (34,8)
Paucité, n (%)	18 (58,1)	4 (30,8)	12 (75,0)	16 (55,2)	12 (52,2)
Délai médian depuis le diagnostic (mois)	58,0	44,0	60,5	60,0	61,0
Traitements antérieurs					
Traitement des démangeaisons, n (%)	29 (93,5)	12 (92,3)	15 (93,8)	27 (93,1)	21 (91,3)
Dont traitement oral, n (%)	29 (93,5)	12 (92,3)	15 (93,8)	27 (93,1)	21 (91,3)
Inducteurs enzymatiques oraux, n (%)	25 (80,6)	9 (69,2)	14 (87,5)	23 (79,3)	19 (82,6)
Ursodiol oral, n (%)	22 (71,0)	9 (69,2)	13 (81,3)	22 (75,9)	17 (73,9)
Antihistaminiques oraux, n (%)	9 (29,0)	4 (30,8)	5 (31,3)	9 (31,0)	8 (34,8)
Résines chélatrices orales, n (%)	7 (22,6)	4 (30,8)	3 (18,8)	7 (24,1)	6 (26,1)
Dont traitement topique, n (%)	4 (12,9)	2 (15,4)	2 (12,5)	4 (13,8)	3 (13,0)
Corticoïdes topiques, n (%)	4 (12,9)	2 (15,4)	2 (12,5)	4 (13,8)	3 (13,0)
Traitement du prurit, n (%)					
Aucun médicament	3 (9,7)	1 (7,7)	2 (12,5)	3 (10,3)	3 (13,0)
1 médicament	6 (19,4)	2 (15,4)	3 (18,8)	5 (17,2)	5 (21,7)
2 médicaments	13 (41,9)	7 (53,8)	6 (37,5)	13 (44,8)	9 (39,1)
3 médicaments et plus	9 (29,0)	3 (23,1)	5 (31,3)	8 (27,6)	6 (26,1)
Caractéristiques de la maladie					
Score de sévérité ItchRO (ET)	2,90 (0,55)	2,88 (0,54)	2,93 (0,56)	2,90 (0,54)	2,90 (0,51)
Score de fréquence ItchRO (ET)	3,00 (0,60)	3,01 (0,61)	3,00 (0,52)	3,02 (0,55)	3,03 (0,55)
Score Clinician Scratch Scale ²⁶ (ET)	3,3 (0,9)	3,0 (1,1)	3,5 (0,7)	3,3 (0,9)	3,3 (0,9)
Bilan biologique					
Acides biliaires sériques, µmol/L (ET)	283,4 (210,6)	318,0 (233,7)	249,6 (196,8)	280,2 (213,0)	246,9 (203,3)

²⁶ L'échelle *Clinician Scratch Scale* est basée sur les observations faites par le clinicien du grattage ou des preuves cliniques du grattage. Elle est scorée de 0 (absence) à 4 (mutilations, hémorragies et cicatrices évidentes).

PAL, U/L (ET)	601,3 (274,8)	637,5 (386,0)	585,1 (169,2)	608,6 (282,7)	560,3 (178,2)
ALAT, U/L (ET)	181,0 (108,6)	217,8 (150,0)	147,0 (54,6)	178,7 (111,9)	182,6 (123,5)
ASAT, U/L (ET)	167,7 (75,9)	172,4 (76,1)	146,8 (61,3)	158,2 (68,3)	155,7 (72,4)
GGT, U/L (ET)	508,4 (389,6)	613,9 (482,5)	404,0 (300,2)	498,1 (399,1)	408,6 (278,7)
Bilirubine totale, mg/dL (ET)	6,1 (5,8)	6,5 (6,5)	4,8 (4,3)	5,6 (5,4)	3,4 (3,4)

Au cours de l'étude, la majorité des patients a reçu un traitement concomitant du prurit (cf tableau 3 ci-après).

Tableau 3. Traitements concomitants du prurit (population de tolérance) – étude ICONIC

	Période de titration en ouvert (semaines 1 à 18)	Période randomisée en double-aveugle (semaines 19 à 22)		Période de traitement en ouvert (semaines 22 à 48)	Période d'extension (> semaine 48)
	Maralixibat (N=31)	Groupe maralixibat (N=13)	Groupe placebo (N=16)	Maralixibat (N=29)	Maralixibat (N=23)
Nombre de patients avec traitement concomitant du prurit, n (%)					
Nombre de patients, n (%)	28 (90,3)	12 (92,3)	14 (87,5)	25 (86,2)	19 (82,6)
Médicaments utilisés pour traiter le prurit, n (%)					
Aspartate d'ornithine	1 (3,2)	0	1 (6,3)	1 (3,4)	0
Acide ursodésoxycholique	25 (80,6)	10 (76,9)	13 (81,3)	23 (79,3)	16 (69,6)
Rifampicine	23 (74,2)	10 (76,9)	11 (68,8)	21 (72,4)	16 (69,6)
Phénobarbital	4 (12,9)	3 (23,1)	0	3 (10,3)	1 (4,3)
Antihistaminique systémique	4 (12,9)	3 (23,1)	4 (25,0)	6 (20,7)	9 (39,1)
Naltrexone	1 (3,2)	1 (7,7)	0	2 (6,9)	2 (8,7)
Sertraline	1 (3,2)	0	1 (6,3)	1 (3,4)	1 (4,3)

Population de patients répondeurs

Les patients étaient définis comme « répondeurs » au traitement s'ils avaient une réduction d'au moins 50% du taux d'acides biliaires sériques à la semaine 12 ou 18 (phase de titration).

La population de patients répondeurs était de 15/31 patients, dont 5/13 patients dans le groupe maralixibat et 10/16 dans le groupe placebo.

A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de $6,6 \pm 4,1$ ans (min – max : 1-14 ans) et 66,7% (10/15) étaient des hommes. Le z-score de la taille était de $-1,26 \pm 1,05$ et le z-score du poids de $-1,29 \pm 0,84$.

Le délai médian (min-max) depuis le diagnostic de la maladie était de 81,2 mois (13-179 mois). Un total de 40,0% (6/15) des patients (25,8%) avait des antécédents familiaux de la maladie. La totalité (100,0%) des patients avaient la mutation *JAGGED1* et aucun patient n'avait la mutation *NOTCH2*.

La majorité des patients (93,3%) était précédemment traitée pour des démangeaisons. Les traitements les plus fréquemment utilisés ont été des traitements par voie orale : inducteurs enzymatiques (80,0%), ursodiol (73,3%), antihistaminiques (40,0%), résines chélatrices (33,3%), anticonvulsivants et corticostéroïdes (13,3% chacun).

Les scores moyen ItchRO de sévérité et de fréquence évalués par le clinicien étaient respectivement de $2,93 \pm 0,53$ et de $3,00 \pm 0,65$. Le score moyen de grattage évalué par le clinicien était de $3,1 \pm 1,0$, correspondant à des abrasions évidentes.

Les taux moyens (ET) d'acides biliaires sériques étaient de $244,9$ ($197,2$) $\mu\text{mol/L}$, de phosphatase alcaline (PAL) de $540,7$ ($170,6$) U/L, d'ASAT de $146,3$ ($66,2$) U/L, d'ALAT de $165,6$ ($86,9$) U/L, de GGT de $344,4$ ($211,0$) U/L et de bilirubine totale de $3,4$ ($3,8$) mg/dL.

Résultat sur le critère de jugement principal (population mITT)

Le critère de jugement principal était la variation moyenne entre les semaines 18 et 22 des taux d'acides biliaires sériques à jeun chez les patients ayant répondu au traitement par le maralixibat durant la phase de titration, défini par une réduction d'acides biliaires sériques $\geq 50\%$ entre l'inclusion et la semaine 12 ou la semaine 18.

Un total de 15/31 patients a été répondeur au traitement entre l'inclusion et les semaines 12 ou 18 (correspondant à la phase de titration), dont 5 patients dans le groupe maralixibat et 10 patients dans le groupe placebo (correspondant à la population ITTm).

Dans le sous-groupe des 15 patients répondeurs au traitement, la supériorité du maralixibat par rapport au placebo a été démontrée sur la variation des taux d'acides biliaires sériques à jeun au cours de la phase en double-aveugle (semaines 18 à 22), avec une différence statistiquement significative entre les groupes maralixibat et placebo de $-117,3$ ($52,9$) $\mu\text{mol/L}$; IC95% $[-232,38 ; -2,18]$; $p=0,0464$.

Dans le groupe placebo, des augmentations significatives du taux d'acides biliaires sériques entre les semaines 18 à 22 ont été observées (moyenne (ET) : $+95,55$ ($30,49$) $\mu\text{mol/L}$, $p=0,0086$), contrairement au groupe maralixibat pour lequel il n'y a pas eu de changement significatif (moyenne (ET) : $-21,73$ ($43,13$) $\mu\text{mol/L}$, $p=0,62$).

Résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires (population ITT)

Les critères de jugement secondaires exploratoires sont présentés à titre indicatif.

— Variation moyenne du taux d'acides biliaires sériques jusqu'à la semaine 48 :

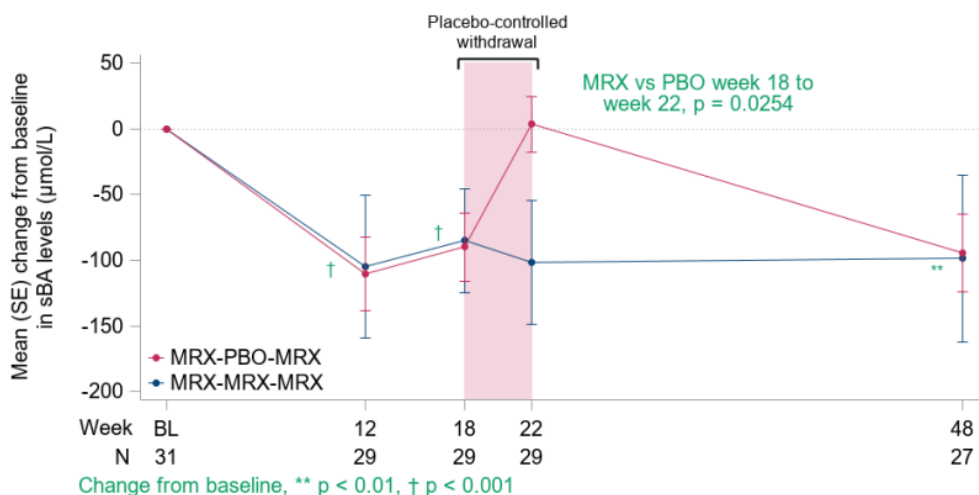


Figure 2. Variation moyenne du taux d'acides biliaires sériques jusqu'à la semaine 48 - étude ICONIC (population ITT)

- Variation de la sévérité du prurit mesurée par le score ItchRO évalué par les cliniciens et par les patients entre l'inclusion et les semaines 18 et 22 : les résultats sont présentés dans le tableau 4 et la figure 3 ci-dessous.

Tableau 4. Variation des scores ItchRO évalués par les cliniciens et les patients de l'inclusion aux semaines 18 et 22 - étude ICONIC

	Score ItchRO moyen (ET)		Résultats			
	Groupe maralixibat (N=13)	Groupe placebo (N=16)	Groupe maralixibat (N=13)		Groupe placebo (N=16)	
			Variation (ET)	IC95%	Variation (ET)	IC95%
Évalué par le clinicien						
Inclusion	3,14 (0,42)	3,10 (0,52)				
Semaine 18 <i>Inclusion-S18</i>	1,50 (0,87)	1,28 (0,93)	-1,64	[-2,25 ; -1,03]	-1,97	[-2,89 ; -1,06]
Semaine 22 <i>S18-S22</i>	1,66 (1,07)	3,06 (0,81)	+0,15	[-0,28 ; 0,59]	+1,78	[-1,22 ; 2,45]
Évalué par le patient						
Inclusion	2,91 (0,54)	3,08 (0,64)				
Semaine 18 <i>Inclusion-S18</i>	0,94 (0,69)	0,94 (0,92)	-1,97	[-2,89 ; -1,06]	-2,41	[-2,99 ; -1,30]
Semaine 22 <i>S18-S22</i>	0,80 (0,55)	2,91 (0,89)	-0,14	[-1,34 ; -1,05]	+1,97	[-1,02 ; 2,92]

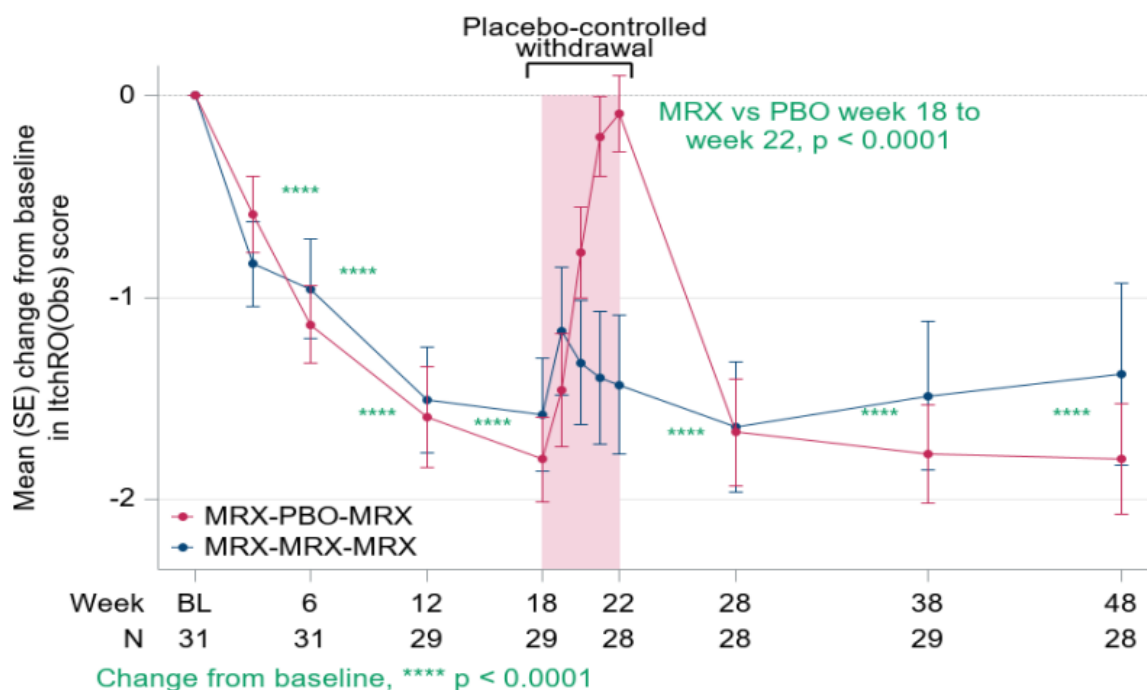


Figure 3. Variation du score ItchRO évalué par le clinicien entre l'inclusion et la semaine 48 – étude ICONIC (population ITT)

– Variation des paramètres biologiques entre l'inclusion et les semaines 18 et 22 : les résultats sont présentés dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5. Variation des paramètres biologiques de l'inclusion aux semaines 18 et 22 - étude ICONIC

	Groupe maralixibat (N=13)		Groupe placebo (N=16)	
	Variation (ET)	IC95%	Variation (ET)	IC95%
ALAT (U/L)				
Inclusion – S18	-2,7 (122,3)	[-76,6 ; +71,2]	-0,1 (37,1)	[-19,9 ; +19,2]
S18 – S22	+43,0 (57,9)	[+8,0 ; +78,0]	+12,5 (45,8)	[-11,9 ; +36,9]
PAL (U/L)				
Inclusion – S18	-30,7 (141,5)	[-116,2 ; +54,8]	-25,4 (100,5)	[-79,0 ; +28,1]
S18 – S22	+0,6 (56,5)	[-33,5 ; +34,7]	-5,4 (97,1)	[-57,2 ; +46,3]
Bilirubine totale (mg/dL)				
Inclusion – S18	-0,02 (0,84)	[-0,53 ; +0,48]	-0,83 (1,71)	[-1,73 ; +0,08]
S18 – S22	+0,44 (1,25)	[-0,32 ; +1,20]	+0,36 (0,82)	[-0,08 ; +0,80]

4.5.2.2 Tolérance

➔ Étude de phase II comprenant une période randomisée contrôlée versus placebo chez les patients âgés de 12 mois à 18 ans (étude ICONIC ou LUM001-304)

Les patients ont été exposés au traitement de l'étude pour un total de $1029,6 \pm 668,0$ jours (médiane : 714,0 jours).

Tableau 6. Incidence des événements indésirables - étude ICONIC (population de tolérance)

	Période de titration en ouvert (semaines 1 à 18)	Période randomisée en double aveugle (semaines 19 à 22)		Période de traitement en ouvert (semaines 22 à 48)	Période d'extension (> semaine 48)
n (%)	Maralixibat (N=31)	Groupe maralixibat (N=13)	Groupe placebo (N=16)	Maralixibat (N=29)	Maralixibat (N=23)
EI	30 (96,8)	7 (53,8)	12 (75,0)	25 (86,2)	23 (100)
Dont liés au traitement de l'étude	12 (38,7)	1 (7,7)	3 (18,8)	1 (3,4)	8 (34,8)
EI grave	4 (12,9)	1 (7,7)	1 (6,3)	5 (17,2)	6 (26,1)
Dont liés au traitement de l'étude	0	0	0	0	0

EI : événement indésirable

Au total, 53,8% (7/13) patients du groupe maralixibat ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) au cours de la période randomisée en double aveugle de 4 semaines versus 75,0% (12/16) pour le groupe placebo. Au cours de la période d'extension en ouvert, 86,2% (25/29) ont rapporté au moins un EI.

Au cours de la période randomisée en double-aveugle, les EI les plus fréquents dans le groupe maralixibat par rapport au groupe placebo ont été : les troubles digestifs (7,7% versus 6,3%), l'infection des voies respiratoires supérieures (15,4% versus 0%), la rhinopharyngite (7,7% versus 6,3%), la grippe et les infections virales (7,7%). Le prurit a été observé chez 7,7% (1/13) des patients du groupe maralixibat contre 31,3% (5/16) des patients du groupe placebo. Au cours de la période d'extension, les EI les plus fréquents ont été similaires à ceux observés lors de la période en double aveugle, dont les plus fréquents (> 40 % au total) : douleurs abdominales (58,1 %), diarrhée (54,8 %), vomissements et fièvre (51,6 % chacun), toux et rhinopharyngites (41,9 % chacun).

Au cours de la période randomisée en double-aveugle, un patient (1/13 ; 7,7%) a rapporté un EI grave (EIG) dans le groupe maralixibat (infection virale et troubles gastro-intestinaux) versus 3 patients (3/16 ; 18,8%) dans le groupe placebo (douleur thoracique, rupture splénique, choc hémorragique, fièvre). Au cours de la période d'extension, 6 patients (6/23 ; 26,1%) ont rapporté un EIG. Aucun EIG n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude au cours des 2 périodes.

Des EI d'intérêt particulier ont été observés au cours de l'étude :

- diarrhée :
- au cours de la période randomisée en double-aveugle (groupe maralixibat versus groupe placebo) : 7,7% (1/13) versus 6,3% (1/16),
- au cours de la période d'extension : 30,4% (7/23).
- carence vitaminique, représentée par :
- au cours de la période en ouvert : fatigue (3,4%),
- au cours de la période d'extension : épitaxis (8,7%) et réduction de l'acuité visuelle, hématochézie, fatigue, augmentation de l'INR, retard de croissance (4,3% chacun),
- augmentation des transaminases : au cours de la période d'extension, augmentation des ALAT chez 17,4% (4/23) des patients et augmentation des ASAT chez 8,7% (2/23),
- augmentation de la bilirubine totale : au cours de la période d'extension : 3,4% (1/29).

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

➔ Etude de phase II versus placebo de 13 semaines (étude ITCH ou LUM001-301)

Il s'agit d'une étude de phase II, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo réalisée chez des patients âgés de 12 mois à 18 ans atteints de SAG pendant 13 semaines.

Au total, 37 patients ont été randomisés dans l'étude, dont 25 patients dans le groupe maralixibat et 12 patients dans le groupe placebo, constituant la population de tolérance définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement au cours de l'étude.

Les patients étaient randomisés (ratio d'allocation 2:1) pour recevoir du maralixibat, à la dose hors AMM de 70, 140 ou 280 µg/kg/jour ou un placebo.

L'âge médian (min-max) des patients était 6,0 ans (1 –17 ans). La durée médiane (min-max) d'exposition au traitement a été de 91,0 jours (1-98 jours) dans le groupe maralixibat et de 91,0 jours (28-96 jours) dans le groupe placebo.

Au total, 88,0% (22/25) des patients du groupe maralixibat et 100% (12/12) des patients du groupe placebo ont rapporté au moins un EI au cours de l'étude. Les EI les plus fréquents (≥ 2 patients) dans le groupe maralixibat ont été la diarrhée (32,0%), la fièvre et la toux (24,0% chacun) et les douleurs abdominales (16,0%). Les vomissements étaient plus fréquents dans le groupe maralixibat que dans le groupe placebo (12,0% versus 8,3%), ainsi que la toux (24,0% versus 0%), les rhinopharyngites et les céphalées (12,0% versus 0%), les otites et l'augmentation des ALAT, GGT et INR (8,0% versus 0%).

Aucun décès, ni EIG n'a été rapporté au cours de l'étude.

→ Etude d'extension de phase II de 48 semaines (étude IMAGINE II ou LUM001-305, en cours)

Il s'agit d'une étude d'extension de phase II, multicentrique, en double-aveugle de 48 semaines réalisée chez des enfants âgés de 12 mois à 18 ans ayant terminé l'étude de phase II ITCH (étude LUM001-301). Le laboratoire a transmis les résultats issus d'une analyse intermédiaire à la date d'analyse du 1er décembre 2019.

A la date de l'analyse (date de cut-off : 1er décembre 2019), 34 patients ont été inclus dans l'étude, dont 23 patients précédemment traités par maralixibat et 11 patients précédemment traités par un placebo, correspondant à la population de tolérance, définie comme l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

L'ensemble des patients était traité par du maralixibat, à la dose hors AMM de 14, 35, 70, 140 ou 280 µg/kg/jour.

L'âge médian (min-max) des patients était de 6,0 ans (1-17 ans).

La durée médiane (min-max) d'exposition a été de 953,2 jours (25 – 1383 jours).

La totalité (100%) des patients a rapporté au moins un EI au cours de l'étude, dont 64,7% (22/34) considérés comme liés au traitement de l'étude (diarrhée, vomissements, douleur abdominale haute, augmentations des ALAT, ASAT et augmentation de l'INR). Les EI les plus fréquents (≥ 10% des patients) ont été les infections hautes du tractus respiratoire (47,1%), la fièvre (44,1%), la diarrhée (38,2%), la toux (32,4%), les vomissements, les rhinopharyngites, les céphalées et l'augmentation des ALAT (29,4% chacun) et les douleurs oropharyngées (26,5%).

Des EI d'intérêt particulier ont été identifiés :

- Diarrhée : 41,2% (14/34) des patients ont eu au moins un événement gastro-intestinal, dont 13 patients (38,2%) un épisode de diarrhée et 1 (2,9%) patient une gastroentérite. Aucune modification de dose n'a été nécessaire.
- Elévation des transaminases qui a concerné 29,4% (10/34) des patients, dont 8 (23,5%) patients une élévation des ALAT et ASAT et 2 (5,9%) patients une élévation des ALAT

uniquement. Un patient a eu recours à un traitement et 4 autres ont interrompu ou arrêté définitivement le traitement par maralixibat.

- Déficit vitaminique qui a concerné 64,7% (22/34) des patients entraînant épitaxis (23,5%), augmentation de l'INR (20,6%) et déficit en vitamine D (14,7%).
- Augmentation de la bilirubine qui a concerné un patient (2,9%) ayant eu 2 augmentations de la bilirubine considérées comme liées au traitement de l'étude et n'ayant pas nécessité de modification de dose pour l'une et l'arrêt du traitement pour l'autre.

Six (17,6%) patients ont rapporté un EIG au cours de l'étude, dont 2 (5,9%) considérés comme liés au traitement de l'étude (à la dose de 280 µg/kg/jour). Les EI de grade 3 liés au traitement rapportés chez plus de 1 patient comprenaient l'élévation de l'ALAT, de l'ASAT, de la GGT et le prurit.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

➔ Etude de phase II versus placebo de 13 semaines (étude IMAGO ou LUM001-302)

Il s'agit d'une étude de phase II, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo chez des patients âgés de 12 mois à 18 ans atteints de SAG.

Au total, 20 patients d'âge médian (min-max) 4,0 ans (1 – 16 ans) ont été randomisés, dont 14 patients dans les groupes maralixibat et 6 patients dans le groupe placebo, correspondant à la population de tolérance, définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement au cours de l'étude.

Les patients étaient randomisés (ratio d'allocation 2:1) pour recevoir du maralixibat, à la dose hors AMM de 140 ou 280 µg/kg/jour ou un placebo.

La durée médiane (min-max) d'exposition au maralixibat a été de 91,0 jours (87 – 97 jours).

Au total, 92,9% (13/14) des patients du groupe maralixibat contre 66,7% (4/6) des patients du groupe placebo ont rapporté au moins un EI au cours de l'étude.

Les EI les plus fréquents (> 1 patient) rapportés ont été dans le groupe maralixibat par rapport au groupe placebo : diarrhée (64,3% versus 33,3%), douleur abdominale (42,9% versus 16,7%), rhinopharyngite (21,7% versus 16,7%), céphalées (21,4% versus 0%), douleurs aux extrémités, hypoesthésie, toux et rash (14,3% versus 0%, chacun).

Le pourcentage d'EI liés au traitement était de 83,3% (5/6) dans le groupe maralixibat 140 µg/kg/jour, de 87,5% (7/8) dans le groupe maralixibat 280 µg/kg/jour et de 66,7% (4/6) dans le groupe placebo. Les EI liés au traitement étaient majoritairement du type troubles gastro-intestinaux (diarrhée et douleurs abdominales).

Des EI d'intérêt particulier ont été identifiés :

- Diarrhée : 78,6% (11/14) des patients du groupe maralixibat contre 66,7% (4/6) des patients du groupe placebo ont eu au moins un événement gastro-intestinal, de type diarrhée (64,3% versus 33,3%) ou douleur abdominale (42,9% versus 16,7%).

Aucun EIG, EI de grade 3 ou 4, ni décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

➔ Etude d'extension de phase II de 72 semaines (étude IMAGINE I ou LUM001-303)

Il s'agit d'une étude d'extension de phase II, multicentrique, en double-aveugle de 72 semaines réalisée chez des enfants âgés de 12 mois à 18 ans ayant participé à l'étude de phase II IMAGO (étude LUM001-302) qui a inclus 20 patients.

Au total, 19 patients ont été inclus dans l'étude d'extension, dont 14 patients précédemment traités par maralixibat au cours de l'étude IMAGO et 5 patients précédemment traités par placebo, correspondant

à la population de tolérance définie par l'ensemble des patients ayant reçu une dose de traitement de l'étude.

La durée médiane (min-max) d'exposition au traitement a été de 516,0 jours (58 - 1731 jours).

Au total, 94,7% (18/19) des patients ont rapporté au moins un EI au cours de l'étude, dont 78,9% (15/19) considérés comme liés au traitement de l'étude.

Les EI les plus fréquents (≥ 2 patients) rapportés ont été diarrhée, douleur abdominale et infection haute du tractus respiratoire (57,9%), toux (52,6%), rhinopharyngite (42,1%), douleurs oropharyngées (36,8%), vomissements (31,6%) et céphalées (26,3%).

Des EI d'intérêt particulier ont été identifiés :

- Diarrhée : 57,9% (11/19) des patients ont eu au moins un événement gastro-intestinal, de type diarrhée (57,9%) ou gastroentérite (5,3%).
- Elévation des transaminases : 5,3% (1/19) des patients ont eu une augmentation de l'ALAT, entraînant l'arrêt définitif du traitement.
- Déficit vitaminique : 47,4% (9/19) patients ont eu un événement de type déficit vitaminique, dont les plus rapportés : fatigue, augmentation de l'INR, diminution de la vitamine D et épistaxis (15,8%), hématochézie et déficit en vitamine D (10,5%).

Six (31,6%) patients ont rapporté un EIG au cours de l'étude. Parmi eux, un (5,3%) seul a été considéré comme possiblement lié au traitement à l'étude par l'investigateur (augmentation de l'ALAT modérée à la dose de 280 µg/kg/jour).

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

➔ Étude de phase II en ouvert chez les patients âgés de moins de 12 mois (étude MRX-801 ou RISE)

A la date de cut-off (04/05/2022), 87,5% (7/8) des patients ont rapporté un EI, dont 25,0% (2/8) considéré comme lié au traitement de l'étude.

Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 2 patients) ont été : rhinopharyngite (50,0%), douleur abdominale, diarrhées, poussée dentaire, pyrexie (37,5%) et rhinorrhée (25,0%).

Un total de 4 patients (50,0%) a rapporté un EIG, ainsi qu'un EI de grade 3 dont aucun n'a été considéré comme étant en lien avec le traitement de l'étude.

Aucun enfant n'a rapporté d'EI d'intérêt particulier défini au protocole (déficit vitaminique, troubles des paramètres hépatiques ou toxicité au propylène glycol).

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude

4.5.2.3 Données de l'ATU nominative et de l'accès compassionnel

De début 2021 au 15 décembre 2022, 31 patients ont été traités par maralixibat dans le cadre d'ATU ou d'accès compassionnel. Les demandes concernaient uniquement des enfants, âgés en moyenne de 6,4 ans [1 – 16 ans] et pesant en moyenne 20,5 kg (médiane : 17 kg ; premier quartile : 11 kg et troisième quartile : 25 kg). Aucune donnée clinique sur ces patients n'est disponible.

4.5.3 Plan de développement

Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande d'accès précoce :

➔ Etudes cliniques en cours

- Etude de phase II MRX-800 de suivi de tolérance au long cours de l'ensemble des patients inclus dans les études cliniques (résultats attendus pour Q3 2024),
- Etude de phase II MRX-801 de tolérance et d'efficacité chez les patients âgés de moins de 12 mois atteints de maladies hépatiques cholestatiques (cholestases progressives intra-hépatique familiales et SAG) (résultats attendus pour décembre 2023).

→ Études en vie réelle

- Etude européenne de sécurité et d'efficacité à long terme du maralixibat dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du SAG. Soumission de l'évaluation de faisabilité et du protocole dans les, respectivement, 3 et 6 mois suivant l'obtention de l'AMM (09/12/2022) (en cours d'élaboration),
 - Etude LEAP (MRX-310) de suivi de cohorte sur 5 ans réalisée aux Etats-Unis évaluant la tolérance et l'efficacité à long terme, en termes de survenue d'un des événements suivants : dérivation biliaire, transplantation hépatique, hypertension portale, décès toute cause chez les patients avec un syndrome d'Alagille et traités par maralixibat.
- Cette étude fait suite à une demande de la FDA dans le cadre du suivi post mise sur le marché (mise en place prévue à partir de mars 2023).

4.5.4 Conclusion

Prenant en compte :

- la nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité que représente LIVMARLI (maralixibat) dans une maladie rare, grave et invalidante pour laquelle le besoin médical est actuellement non couvert et pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié,
- la démonstration d'une efficacité du maralixibat par rapport au placebo en termes de réduction du taux d'acides biliaires sériques entre les semaines 18 et 22 (critère de jugement principal) portant uniquement sur un sous-groupe de 15 patients pédiatriques ayant répondu au maralixibat à la semaine 18, avec une différence statistiquement significative entre les groupes maralixibat et placebo de -117,3 (52,9) $\mu\text{mol/L}$; IC95% [-232,38 ; -2,18] ; $p=0,0464$,
- de l'efficacité suggérée sur la diminution du taux d'acides biliaires sériques chez des patients âgés de moins de 12 mois évaluée dans une étude ouverte, non comparative, ainsi que sur l'intensité du prurit évalué au moyen de critères de jugement secondaires exploratoires,
- l'efficacité sur la survie sans événement (transplantation hépatique, dérivation biliaire, décompensation hépatique, décès), suggérée à partir d'une comparaison indirecte à une cohorte historique comportant des limites méthodologiques,
- le profil de tolérance acceptable du maralixibat, marqué par des troubles gastro-intestinaux et des anomalies du bilan hépatique, ces derniers étant en lien avec la physiopathologie de la maladie,

et malgré l'absence de données robustes de qualité de vie dans cette maladie entraînant une dégradation importante de la qualité de vie des patients et de leur entourage en lien avec le prurit conséquent caractéristique de cette maladie,

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité

☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante

☒ Le médicament comble un besoin médical non couvert

Au regard des critères satisfaits, LIVMARLI (maralixibat) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- ➔ LIVMARLI (maralixibat) est destiné à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que les symptômes liés au prurit cholestatique entraînent une dégradation de la qualité de vie et que le taux de survie sans transplantation hépatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille varie de 24 à 41% à l'âge de 18,5 ans.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce, au regard des connaissances médicales avérées, dans la mesure où les comparateurs cliniquement pertinents sont des traitements symptomatiques médicamenteux utilisés hors AMM d'efficacité limitée, avec un profil de tolérance limitant leur utilisation, notamment en pédiatrie.
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, rare et invalidante, qu'il n'existe pas de traitement approprié et au regard du niveau de preuve apporté par LIVMARLI (maralixibat).
- ➔ LIVMARLI (maralixibat), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant au regard des données cliniques disponibles qui ont évalué l'efficacité et la tolérance du maralixibat dans une population de patients pédiatriques. LIVMARLI (maralixibat) comble un besoin médical non couvert. Le plan de développement est adapté.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de LIVMARLI (maralixibat) dans l'indication du « traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) à partir de l'âge de 2 mois ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au Collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 21 décembre 2022 Date d'examen et d'adoption : 15 février 2023
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Audition de l'Association Maladie Foie Enfants
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	LIVMARLI 9,5 mg/ml solution buvable Un flacon de 30 ml avec 3 seringues orales (0,5 ml, 1 ml, 3 ml)
Demandeur	PHARMA BLUE
AMM	Date (procédure centralisée) : 9 décembre 2022 AMM sous circonstances exceptionnelles Plan de gestion des risques Médicament orphelin (13/12/2013)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pédiatrie ou en hépato-gastroentérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	A05AX04 (Maralixibat)

LIVMARLI 9,5 mg/mL, 15 février 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr