

Décision n°2024.0061/DC/SEM du 7 mars 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité LIVMARLI

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 7 mars 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2023.0078 du 23 février 2023 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire MIRUM PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL BV reçue le 23 novembre 2023 ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 4 décembre 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 4 décembre 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 13 décembre 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 28 février 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 23 février 2023 à la spécialité LIVMARLI du laboratoire MIRUM PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL BV dans l'indication « traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) à partir de l'âge de 2 mois » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 7 mars 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

maralixibat

LIVMARLI 9,5 mg/mL,

solution buvable

**Renouvellement de l'autorisation d'accès pré-
coce**

Adopté par la Commission de la transparence le 28 février 2024

1

- **Syndrome d'Alagille (SAG)**
- **Adulte / Adolescent / Enfant / Nourrissons (≥ 2 mois)**

Sommaire

1. Contexte	3
2. Environnement médical	4
3. Synthèse des nouvelles données	5
3.1 Nouvelles données cliniques	5
3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	5
4. Discussion	6
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	6
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	6
5.2 Absence de traitement approprié	6
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	7
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
5.5 Recommandations	7

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentation concerné	Maralixibat (A05AX04) LIVMARLI 9,5 mg/mL – Flacon de 30 mL avec 3 seringues orales (0,5 mL, 1 mL, 3 mL) (CIP : 34009 302 649 5 9)
Laboratoire	MIRUM PHARMACEUTICALS France SAS
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS le 23/02/2023 en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique ¹ dans l'indication : « traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) à partir de l'âge de 2 mois. » Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur. En date du 15/02/2023, la commission de la Transparence a rendu un avis favorable ² au remboursement dans l'indication de l'AMM, similaire à celle de l'accès précoce, et lui a octroyé un SMR modéré et une ASMR IV.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– Date initiale (procédure centralisée) : 09/12/2022 – AMM sous circonstances exceptionnelles – Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	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 Statut particulier – Médicament orphelin le 21/01/2014 (EU/3/13/1214), confirmé le 9/12/2022. – ATU nominative (date de début ATU : 27/01/2021)
Posologie dans l'indication évaluée	La dose cible recommandée est de 380 µg/kg une fois par jour. La dose initiale est de 190 µg/kg une fois par jour et doit être augmentée à 380 µg/kg une fois par jour après une semaine. « Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un autre médicament pour les maladies biliaires.
Mécanisme d'action	Le maralixibat est un inhibiteur sélectif, puissant et réversible du transporteur iléal des acides biliaires (IBAT), faisant l'objet d'une absorption minime.
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, LIVMARLI (maralixibat) n'est pas pris en charge.

¹ 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

² HAS. Avis de la commission de la Transparence LIVMARLI du 15 février 2023.

	Aux Etats-Unis, LIVMARLI (maralixibat) a l'AMM dans une indication plus restreinte, à savoir le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) âgés de trois mois et plus.
Autre indication de l'AMM	« sans objet »
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date de l'avis : 28 février 2024. – Contribution de parties prenantes : audition de l'Association Maladies Foie Enfants – Expertise externe : non

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical a été modifié avec l'introduction de l'odévixibat (BYLVAY) en gélules dosées à 200 µg, 400 µg, 600 µg, 1200 µg qui fait l'objet d'un accès précoce pré-AMM octroyé par la HAS le 6 avril 2023 dans le traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille chez les patients âgés de 6 mois et plus³. Cette spécialité est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent uniquement pour les patients âgés de 6 mois et plus.

Pour rappel, la commission avait estimé que LIVMARLI (maralixibat) n'est pas considéré comme un traitement approprié car la qualité de la démonstration ne permet pas d'assurer l'absence de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible de BYLVAY (odévixibat) compte tenu des éléments suivants⁴ :

- l'évaluation du maralixibat repose principalement sur les résultats d'une étude pivot de phase 2 versus une étude de phase 3,
- la durée de la phase comparative versus placebo n'a été que de 4 semaines versus 24 semaines pour BYLVAY (odévixibat),
- l'évaluation de la sévérité du prurit, mesurée par le score ItchRO et évalué par les aidants et par les patients, a été un critère secondaire (car sans gestion du risque alpha) alors qu'il s'agit d'un des critères cliniquement pertinents,
- l'évaluation du critère de jugement principal, la variation des concentrations sériques à jeun d'acides biliaires, a été faite dans un sous-groupe des patients (15/31) : ayant répondu au traitement par le maralixibat durant la phase de titration (réduction d'acides biliaires sériques $\geq 50\%$ entre l'inclusion et la semaine 12 ou la semaine 18) dont 5 patients dans le groupe maralixibat et 10 patients dans le groupe placebo.

Pour rappel, la stratégie thérapeutique comprend également des médicaments utilisés hors AMM pour le traitement du prurit tels que l'acide ursodésoxycholique, la rifampicine et la naltrexone, d'efficacité limitée avec un profil de tolérance limitant leur utilisation, notamment en pédiatrie, qui ne sont pas retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents.

³ Décision n°2023.0150/DC/SEM du 6 avril 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité BYLVAY.

⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence BYLVAY (odévixibat) 5 avril 2023.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Le laboratoire a fourni des données finales de l'étude ICONIC (LUM001-304) de phase II évaluant la sécurité et l'efficacité du maralixibat, comprenant une période randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, pendant 4 semaines, suivie d'une période d'extension en ouvert de 204 semaines réalisée chez des patients pédiatriques âgés de 12 mois à 18 ans inclus atteint de SAG.

Pour rappel, 31 patients ont été inclus dans l'étude et 29 patients ont été randomisés dans la phase de traitement en double aveugle, dont 13 patients dans le groupe maralixibat et 16 patients dans le groupe placebo. Un total de 15/31 (48,4%) 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.

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 des taux d'acides biliaires sériques entre les groupes maralixibat et placebo de $-117,3$ ($52,9$) $\mu\text{mol/L}$; IC95% $[-232,38 ; -2,18]$; $p=0,0464$ (critère de jugement principal biologique).

Les données finales montrent un maintien de la diminution au cours du temps par rapport aux valeurs initiales du taux d'acide biliaires sériques et un maintien de la diminution au cours du temps par rapport aux valeurs initiales du score de gravité matinal moyen hebdomadaire ItchRO(Obs) avec toutefois peu de patients évalués à la semaine 240 ($n = 10$) et moins de 10 patients évalués allant au maximum jusqu'à la semaine 288.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 23/02/2023 au 23/10/2023.

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	Entre 90 et 180 patients en France
Nombre de patients ayant complété	<ul style="list-style-type: none">- la fiche de demande: 54 patients- la fiche d'initiation : 47 fiches collectées- au moins une fiche de suivi : -
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	Durée médiane de suivi du traitement pour les 49 patients ayant initié le traitement dans le cadre de cet AP post-AMM : 5,5 mois (avec un minimum de 0 mois et un maximum de 8 mois de traitement).
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	49 patients

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Sur la période analysée, pour les 54 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée, l'âge moyen était de 7 ans (min 4 ans- max 22 ans), 61% étaient des hommes.

Le traitement a été prescrit par 27 médecins, 26 d'entre eux sont des pédiatres spécialisés en hépatogastro-entérologie et 1 médecin est hépatologue pour adultes.

Conditions d'utilisation du médicament

Les 27 nouveaux patients inclus dans l'accès précoce ont débuté le traitement à $190 \mu\text{g/kg/jour}$ avec une dose cible de $380 \mu\text{g/kg/jour}$ (posologie de l'AMM).

Au total, 16 cas d'utilisation du médicament hors AMM concernant 15 patients ont été identifiés au cours de la période couverte par le rapport. Dix de ces cas correspondent à une augmentation de dose, pour 9 d'entre eux débutée en essai clinique ou en accès compassionnel. Aucun événement indésirable concomitant n'a été rapporté.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Aucune donnée d'efficacité n'a été recueillie.

Profil de tolérance

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

4. Discussion

« sans objet »

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 23/02/2023).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée 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. La population cible de LIVMARLI (maralixibat) est comprise entre 90 et 180 patients en France.

5.2 Absence de traitement approprié

- Bien qu'il existe un comparateur cliniquement pertinent, BYLVAY (odévíxibat) indiqué dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille âgés de 6 mois et plus, il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée, au regard des connaissances médicales avérées, dans la mesure où :
 - pour les patients âgés de plus de 2 mois à moins de 6 mois, le besoin est actuellement couvert uniquement par LIVMARLI (maralixibat),
 - la présentation en gélule de BYLVAY (odévíxibat) est moins adaptée pour la tranche d'âge pédiatrique de 6 mois à 6 ans par rapport à celle en solution buvable de LIVMARLI (maralixibat),
 - même si la qualité de la démonstration avec LIVMARLI (maralixibat) ne permet pas d'assurer l'absence de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du

comparateur cliniquement pertinent BYLVAY (odévixibat), on ne dispose d'aucune donnée clinique permettant de les hiérarchiser en termes d'efficacité.

- de plus, le recul sur le profil de tolérance de ces deux médicaments reste limité.

Dans ce contexte, il n'apparaît pas pertinent de priver les patients d'accéder à ces deux médicaments dans cette maladie grave, notamment en cas de survenue de problème de tolérance ou d'inefficacité à l'un de ces médicaments.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament 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, étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. L'efficacité de LIVMARLI (maralixibat) 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 (maralixibat) à la semaine 18, avec une différence statistiquement significative entre les groupes LIVMARLI (maralixibat) et placebo de -117,3 (52,9) $\mu\text{mol/L}$; IC95% [-232,38 ; -2,18] ; $p=0,0464$.
- de sa présentation en solution buvable adaptée à l'utilisation dans une population pédiatrique,
- du plan de développement adapté,
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert chez l'enfant âgé de 6 mois en plus et non couvert chez l'enfant âgé de 2 mois à moins de 6 mois.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de 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.

- ➔ **La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.**

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.