
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce Livmarli® - Maralixibat

Rapport n°1 Période du 23/02/2023 au 23/10/2023

1- Introduction

Le 23/02/2023, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), pour Livmarli®, maralixibat, 9,5 mg/ml solution orale dans l'indication « traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) à partir de l'âge de 2 mois ».

La mise à disposition de Livmarli dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 15/03/2023.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 09/12/2022.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

- Sur la période de référence, une demande d'AAP a été effectuée pour cinquante-quatre (54) patients.

54 demandes de traitement ont été effectuées dans la période entre le 23 février 2023 et le 23 octobre 2023.

Une ATU nominative avait été accordée pour le maralixibat par l'ANSM en janvier 2021, transformée en AAC, et deux études cliniques ont été clôturées en 2023 : l'une ayant débuté en 2014 (ICONIC – Etude pivot du dossier d'AMM) et la seconde en 2021 (Etude RISE).

Dans l'AAP, l'origine des patients est la suivante :

- 22 patients sont issus de l'ATUn/AAC (AAC)
- 5 patients sont issus des 2 études cliniques (CT)
- 27 patients sont de nouveaux patients (new)

Sur les cinquante-quatre (54) patients inclus dans l'accès précoce, cinquante-deux (52) patients ont reçu au moins une dose de traitement (données au 23 octobre 2023) et quarante-neuf (49) patients sont toujours traités par Livmarli® à la date du 23 Octobre 2023.

Un (1) patient n'a jamais été traité par Livmarli dans le cadre de l'AP2 et un autre n'a pas encore débuté son traitement à la date de du 23 Octobre 2023.

Cinquante-quatre (54) fiches d'inclusion et quarante-sept (47) fiches d'initiation ont été collectées. Aucune donnée manquante n'a été observée sur l'ensemble de ces fiches reçues.

- Au 23 octobre 2023, la durée médiane de suivi du traitement pour les quarante-neuf (49) patients ayant initié le traitement dans le cadre de cet AP2, était de cinq mois et demi (5,5) (avec un minimum de zéro (0) mois et un maximum de huit (8) mois de traitement).

Il y a eu 4 interruptions de traitement. Parmi ces quatre (4) patients :

- **Le patient 3484** a arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable suspecté d'être lié au traitement et en conséquence, le patient souhaite arrêter le traitement. Le patient 3484 a été traité par maralixibat au cours de cet AP2 pendant trente-sept (37) jours avant l'arrêt du traitement. L'effet secondaire observé était la diarrhée sans caractère de gravité.
- **Le patient 3466** a souhaité arrêter le traitement. Le patient 3466 a été traité par maralixibat au cours de cet AP2 pendant cinquante et un (51) jours avant l'arrêt du traitement.
- **Le patient 3655** a arrêté le traitement en raison de la survenue d'un événement indésirable suspecté d'être lié au traitement, le patient souhaitait également arrêter le traitement et l'effet thérapeutique était jugé comme non satisfaisant. Le patient 3655 a été traité par maralixibat au cours de cet AP2 pendant trente et un (31) jours avant arrêt du traitement.
- Un patient n'a jamais été exposé au traitement (**patient 3476**). Ce patient avait été traité en AAC pendant deux cent quinze (215) jours – une demande de traitement a été formulée par le médecin mais le patient a interrompu son traitement par maralixibat en AAC avant de recevoir le LIVMARLI®.

Caractéristiques générales des patients

Tableau 1: Caractéristiques générales des patients

	Age (n=54)	Poids (kg) (n=54)
Moyenne	7 ans	20,6
Médiane	5,5 ans	17
Min	4 ans	5
Max	22 ans	66

Au 23 octobre 2023, cinquante-trois (53) des cinquante-quatre (54) patients avaient moins de 18 ans.

Tableau 2: Caractéristiques générales des patients

Genre	Proportion %(n=54)
Hommes	61% (33)
Femmes	39% (21)

Caractéristiques de la maladie

Tableau 3: Diagnostic génétique

Mutation génétique	Proportion % (n=54)
JAG1	85% (46)
NOTCH2	8% (4)
Test non réalisé	5% (3)
Autre	2% (1)

Tableau 4: Symptomatologie clinique de la maladie à l'inclusion

	Cholestase hépatique	Cardiovasculaire	Dysmorphie Ffaciale	Squelette	Ophtalmologique	Rein	Retard de croissance
Proportion n % (n=54)	100% (54)	80% (43)	89% (48)	31% (17)	52% (28)	50% (27)	57% (31)

A noter que six (6) patients présentent ces sept symptômes cliniques (3472 - 3724 - 4075 - 4138 - 4157- 4166).

Caractéristiques des prescripteurs

Le traitement a été prescrit par vingt-sept (27) médecins, vingt-six (26) d'entre eux sont des pédiatres spécialisés en hépato-gastro-entérologie et un (1) médecin est hépatologue pour adultes.

Tableau 5: Répartition des patients inclus par centre de prescription

Hôpitaux	Number of patients (N=54)
American Memorial Hospital CHU Reims	1
Hopital la Timone – Marseille – Réseau AVB-CG	4
Centre Hospitalier de Pau	1
CHRU de Nancy Brabois	1
CHU d'Angers	1
CHU de Caen	1
CHU Jean Minjoz - Besançon	1
CHU de Lille – Réseau AVB-CG	2
CHU de Nantes	2
CHU de Nice	2
Hôpital Charles Nicolle – CHU Rouen	2
Hôpital Femme-Mère-Enfant – CHU Lyon – Réseau AVB-CG	12
Hôpital Kremlin-Bicêtre – Réseau AVB-CG	12
Hôpital Necker Enfants Malades – Réseau AVB-CG	5
Hôpital Paule de Viguié – CHU Toulouse – Réseau AVB-CG	7

Six (6) hôpitaux sur les quinze (15) susmentionnés sont des hôpitaux du réseau Maladies Rares Atrésie des Voies Biliaires et Cholestases Génétiques (AVB-CG).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Dans le cadre de l'accès précoce, 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 doit être augmentée, après une semaine de traitement, à 380 microgrammes/kg une fois par jour.

Le tableau 1 du RCP en vigueur indique les doses à administrer (en ml de solution) en fonction du poids corporel du patient. Si le traitement est mal toléré, une réduction de la dose de 380 microgrammes/kg/jour à 190 microgrammes/kg/jour ou l'arrêt du traitement peuvent être

envisagés. La dose journalière maximale recommandée pour les patients pesant plus de 70 kg est de 3 ml (28,5 mg).

A noter que dans les essais cliniques et l'AAC, la concentration de la solution de maralixibat était de 10mg/ml. Pour l'AP2, la concentration de la solution de maralixibat est de 9,5 mg/ml. Par conséquent, 200 µg/kg/jour équivalent à 190 µg/kg/jour et 400 µg/kg/jour équivalent à 380 µg/kg/jour.

Les vingt-sept (27) nouveaux patients ont été initiés à 190 µg/kg/jour avec une dose cible de 380 µg/kg/jour.

Pour la population de l'essai clinique :

- Trois (3) patients ont poursuivi le traitement sous AAP à la dose de 380 µg/kg/jour.
- Deux (2) patients de l'étude ICONIC inclus respectivement en mars et août 2015 ont poursuivi le traitement dans le cadre de l'AAP à la dose de 900 µg/kg/jour. Le prescripteur (Kremlin Bicêtre, Investigateur Principal (PI) de l'étude ICONIC) a décidé de maintenir cette dose compte tenu de la disparition complète du prurit.

Pour la population de l'AAC :

- La majorité des patients ont poursuivi le traitement dans le cadre de l'AP2 à la dose d'entretien de 380 µg/kg/jour.
- Certains patients ont eu besoin d'ajustements de dose pendant l'AAC pour améliorer la réponse au prurit ou la tolérance et ont continué le traitement dans l'AP2 à la même dose:
 - o Six (6) patients à une dose allant jusqu'à 760 µg/kg/jour
 - o Un (1) patient à la dose de 800 µg/kg/jour (à noter : dans l'AAC, la dose de maralixibat était de 400 µg/kg/jour. Elle est équivalente à 380 µg/kg/jour de chlorure de maralixibat qui est la présentation commercialisée).
- Un (1) patient est à la dose de 200 µg/kg/jour pendant l'AAC (équivalent à 190 µg/kg/jour de Livmarli® 9,5mg/mL) raison de diarrhées. Ce patient a débuté le traitement en AP2 à cette même dose
- Trois (3) patients ont poursuivi leur traitement à la dose de 320, 350 ou 360 µg/kg/jour.

Pour la population des nouveaux patients en AP2 :

- Un (1) patient a été initié à la dose de 190 µg/kg/jour, puis a été augmenté à la dose de 380 µg/kg/jour, puis à la dose de 760 µg/kg/jour
- Un (1) patient a été initié à la dose de 190 µg/kg/jour (0,3mL/j), a expérimenté des effets secondaires (diarrhée), a interrompu le traitement puis a été rechallengé à la dose à 0,1mL/j (prescription à 190 µg/kg/jour).

Au total, quinze (16) cas d'utilisation du médicament hors-AMM concernant quinze (15) ont été identifiés au cours de la période couverte par le rapport.

Dix (10) de ces cas correspondent à une augmentation de dose, pour neuf (9) d'entre eux débutée en essai clinique ou en AAC - Aucun événement indésirable concomitant n'a été rapporté.

Quatorze (14) de ces patients sont traités par les centres du réseau AVB-CG.

c. Données d'efficacité

Le PUT-RD validé ne comporte pas de formulaire de suivi, aucune donnée d'efficacité n'a été recueillie.

À l'inclusion, les scores de démangeaison sont recueillis, mais il n'y a pas de suivi de l'évolution de ce score, car ces scores ne sont pas recueillis au fur et à mesure du traitement.

Les patients inclus dans l'AP2 présentent un score de démangeaisons de 5 (médiane) et 4,7 (moyenne) sur 10, [min=1 ; max=10]. Des démangeaisons nocturnes sont également présentes avec une médiane de 4,5 et une moyenne de 4,4.

La plupart des patients sont réveillés par des démangeaisons nocturnes avec un score médian de 1 et une moyenne de 1,3 sur une échelle de 0 à 3.

En moyenne, les patients inclus dans l'AP2 présentent un score de démangeaisons de 1,8 selon le score de grattage du clinicien (CSS) sur une échelle de 0 à 4, avec une médiane de 2.

9 patients présentaient des xanthomes (17% de la population totale) avec un score moyen de 2,2/4 et des scores moyens de prurit supérieurs à ceux de la population totale : 5,8/10 de score de démangeaisons rapportées et CSS de 2,3/4.

Les traitements concomitants sont identiques à ceux utilisés dans l'étude ICONIC (Tableau ci-dessous). 53 patients ont été traités par AUDC, 47 patients sont traités par rifampicine, et 5 patients ont interrompu ce traitement, 3 par hydroxyzine, 3 par sertraline, et 1 par sertraline et cholestyramine.

d. Données de qualité de vie

Non applicable, il n'y a pas de variable de qualité de vie mentionnée dans le PUT-RD validé.

e. Données nationales de pharmacovigilance

- Dix-huit (18) patients ont présenté au moins un effet indésirable non grave. Aucun patient n'a présenté d'effet indésirable grave.
- Au cours de la période de référence, vingt-cinq (25) effets indésirables ont été signalés. Parmi ces effets indésirables, un (1) était inattendu
 - o un cas de réapparition du prurit.Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté sur la période.
- Sur la période concernée, aucun effet indésirable d'issue fatale ou avec mise en jeu du pronostic vital n'a été rapporté.

Huit (8) patients ont présenté des effets indésirables ayant entraîné des modifications du traitement : diminution de la dose (pour deux (2) patients), arrêt définitif du traitement (pour trois (3) patients), interruption temporaire du traitement (pour trois (3) patients).

Sur les trois (3) arrêts définitifs :

- Deux (2) patients ont présenté des effets indésirables sans précision supplémentaire.
- Le troisième patient ayant arrêté définitivement le traitement a présenté une diarrhée plus d'un mois après le début du traitement.
- Aucun signal de sécurité nouveau n'a été identifié au cours de cet AP2 au cours de la période considérée.

Sur les huit (8) premiers mois de l'accès précoce, nous avons remarqué une divergence entre le formulaire d'accès au traitement et le formulaire d'initiation du traitement concernant la dose journalière administrée aux patients, conduisant les médecins à répondre à la question posée par la dose cible (380 µg/kg/jour) ou la dose d'initiation (190µg/kg/jour), ce qui génère des demandes d'informations complémentaires.

Par conséquent, et afin d'améliorer la précision des données, le titre des champs à compléter devrait être modifié comme suit : "Dose journalière cible envisagée à partir de la deuxième semaine de traitement" au lieu de "la dose journalière prévue du traitement" et "Dose journalière à l'initiation du traitement dans l'accès précoce" au lieu de "la dose journalière à l'initiation".

Ainsi, des modifications du PUT-RD sont donc actuellement considérées comme nécessaires.

Dix-sept (17) cas de situations particulières ont été notifiés au cours de la période de référence chez les patients inclus dans l'AP2.

Il y a eu seize (16) utilisations non conformes au RCP notifiés pour quinze (15) patients :

- 🚩 On observe une augmentation de la posologie pour un total de dix (10) patients :
 - Il y a eu 8 augmentations de la dose par rapport au RCP (FR-MIR-23-00236, FR-MIR-23-00237, FR-MIR-23-00256, FR-MIR-00333, FR-MIR-23-00516, FR-MIR-23-00517, FR-MIR-23-00519, FR-MIR-23-00605),
 - 2 doses augmentées à la suite d'un essai clinique (ICONIC) : FR-MIR-23-00429, FR-MIR-23-00430
- 🚩 Pour un total de quatre (4) cas, la dose prescrite se situait entre 190 mcg/kg/kg et 380 mcg/kg/kg
 - Une adaptation posologique [FR-MIR-23-00518 (200mcg/kg/j) au lieu de 190 mcg/kg/j] : ce patient a débuté son traitement au cours de l'AAC à une posologie de 200 mcg/kg/kg et 400 mcg/kg/kg. En raison d'une diarrhée, la dose a été

réduite à 200 mcg/kg/kg et le patient a été inclus dans l'AP2 à cette même posologie.

- 2 doses légèrement diminuées par rapport au RCP [FR-MIR-23-00267 (320 µg/kg/jour) et FR-MIR-23-00567 (360 µg/kg/jour)].
- Pour un (1) patient (FR-MIR-23-00268), la posologie rapportée est de 350 à 360. Dans ce cas, la posologie est considérée comme non conforme à la prescription. En effet, la famille, sans l'avis du professionnel de santé, a modifié la posologie ce qui a entraîné une augmentation de la symptomatologie au début du traitement. Ce patient est toujours sous traitement et aucune inefficacité n'est signalée.

✚ Un (1) patient [FR-MIR-23-00620] est traité à la posologie de 0,1 ml/jour à la suite d'une réintroduction de Livmarli®. En effet, le patient a commencé l'AP2 à une posologie de 190 µg/kg/jour (0,3 ml/jour). En raison d'événements indésirables (diarrhée), le traitement a été interrompu avant d'être réintroduit.

Aucun des cas d'utilisation hors AMM n'a pas été associé à un effet indésirable, à l'exception du cas FR-MIR-23-00620.

✚ Le dix-septième cas de situation particulière concerne un patient pour lequel il y a eu un problème de délivrance de médicaments ce qui a conduit à une possible interruption de traitement pendant 1 week-end. Aucun effet secondaire n'a été rapporté.

3- Conclusion

Cinquante-quatre (54) patients ont été inclus depuis le 15 mars 2023 dans l'accès précoce post-autorisation (AP2) de mise sur le marché en France, quarante-neuf (49) patients étaient sous traitement au 23 octobre 2023.

Les caractéristiques de la population traitée dans le cadre de cet accès précoce sont proches de celles des patients inclus dans l'étude pivot ICONIC, en termes d'âge et de traitements concomitants.

La population de patients nouvellement traités est proche de celle de l'étude pivot ICONIC en termes de symptomatologie du prurit.

Au cours de la période considérée, trois (3) patients ont interrompu le traitement LIVMARLI® en raison des souhaits des patients et un (1) patient, provenant de l'AAC, a interrompu le traitement pendant l'AAC et n'a jamais commencé son traitement par LIVMARLI® en AP2. Parmi ces (4) patients, trois (3) ont interrompu le traitement en raison d'un événement indésirable et, parmi ces trois (3) patients, deux (2) ont interrompu le traitement parce que l'effet thérapeutique n'était pas satisfaisant.

Des adaptations posologiques ont été réalisées pour quinze (15) patients, pour treize (13) patients, les adaptations posologiques ont été réalisées soit pendant l'essai clinique (ICONIC), soit pendant l'AAC et ont été poursuivies pendant l'AP2.

Aucune donnée manquante n'a été observée sur les fiches collectées sur la période de référence.