

Décision n° 2024.0297/DC/SEM du 24 octobre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité LIVMARLI (maralixibat)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 24 octobre 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 l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité LIVMARLI (maralixibat) ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire MIRUM PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL BV pour la spécialité LIVMARLI (maralixibat), reçue le 26 juillet 2024 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 6 août 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 9 octobre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament LIVMARLI (maralixibat), dans l'indication « traitement de la cholestase intra hépatique progressive familiale (PFIC) chez les patients âgés de 3 mois et plus » ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire MIRUM PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL BV 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.

La commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que les cholestases intra hépatiques progressives familiales (PFIC types 1 à 6 selon la mutation génétique) sont des maladies génétiques qui affectent de façon directe ou indirecte le transport canaliculaire des acides biliaires et/ou le transport des phospholipides ; elles évoluent vers une cholestase progressive avec atteinte hépatique. Les PFIC notamment de type 1, 2 et 3 peuvent causer un prurit sévère, des troubles de la croissance et des dommages hépatiques irréversibles. Les PFIC ont un impact important sur la qualité de vie des patients, de leur famille et des aidants. Ces maladies sévères évoluent en général rapidement vers l'insuffisance hépatocellulaire nécessitant une transplantation hépatique. En l'absence de traitement, elles provoquent le décès du patient. Ces maladies sont un groupe hétérogène de maladies ultra-rares (prévalence < 1/50 000).
- Les thérapeutiques recommandées, à savoir l'acide ursodésoxycholique (ou AUDC qui a une AMM uniquement dans la PFIC de type 3) et la rifampicine (utilisée hors AMM) ne sont pas des traitements appropriés car ils ont une action peu ou pas spécifique et ne permettent pas un contrôle complet de la maladie, ni du prurit. BYLVAY (odéxivibat) a une place dans la stratégie thérapeutique en 2^{ème} intention en addition au traitement médical

de 1ère intention (AUDC +/- rifampicine) en cas de PFIC de type 1 et 2 (sauf le génotype BSEP3) chez les patients âgés de 6 mois et plus.

- Ainsi, il existe un traitement approprié, à savoir BYLVAY (odévixibat) uniquement en cas de PFIC de type 1 et 2 (sauf le génotype BSEP3) chez les patients âgés de 6 mois et plus. BYLVAY (odévixibat) n'est pas un traitement approprié pour les patients atteints de PFIC de type 1 et 2 âgés de 3 mois à moins de 6 mois, ou âgés de 6 mois et plus pour lesquels un traitement par **Livmarli (maralixibat)** a été instauré avant l'âge de 6 mois, et pour les patients âgés de 3 mois et plus atteints d'autres types de PFIC.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée pour les patients atteints de PFIC de type 1 et 2 âgés de 3 mois à moins de 6 mois, ou âgés de 6 mois et plus pour lesquels un traitement par **Livmarli (maralixibat)** a été instauré avant l'âge de 6 mois, et pour les patients âgés de 3 mois et plus atteints d'autres types de PFIC, puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante sans traitement approprié. En revanche, la mise en œuvre du traitement peut être différée pour les patients âgés de 6 mois et plus atteints de PFIC de type 1 et 2 (à l'exception du sous-type BSEP3 de la PFIC 2) éligibles à l'instauration d'un traitement par BYLVAY (odévixibat).
- Ce médicament est présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients pour lesquels BYLVAY (odévixibat) ne peut être utilisé (absence d'AMM ou de prise en charge, ou en cas d'inéligibilité à BYLVAY (odévixibat)), que ce soit en matière d'efficacité démontrée en association au traitement symptomatique sur la réduction de la sévérité du prurit et sur la diminution des concentrations sériques d'acides biliaires ou en ce qui concerne la tolérance, la commodité d'emploi pour la population pédiatrique, avec un impact attendu sur le parcours de soins (impact organisationnel) mais non encore démontré. En revanche, en l'absence de donnée versus BYLVAY (odévixibat) permettant de comparer ces 2 inhibiteurs du transporteur iléal des acides biliaires (IBAT) en matière d'efficacité ou de tolérance dans la PFIC de type 1 et 2, le médicament n'est pas présumé innovant pour les patients âgés de 6 mois et plus atteints de PFIC de type 1 et 2 (à l'exception du sous-type BSEP3 de la PFIC 2) éligibles à l'instauration d'un traitement par BYLVAY (odévixibat). Par ailleurs, BYLVAY (odévixibat) dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour les patients au regard de l'apport prévisible du traitement faisant l'objet de la demande d'accès précoce. 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 ; il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce pour les patients âgés de 3 mois et plus, excepté les patients âgés de 6 mois et plus atteints de PFIC de type 1 et 2 (à l'exception du sous-type BSEP3 de la PFIC 2) éligibles à l'instauration d'un traitement par BYLVAY (odévixibat).

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 (maralixibat) 9,5 mg/mL, solution buvable
1 flacon de 30 mL fourni avec trois seringues orales
(0,5 mL, 1 mL, 3 mL) (CIP : 34009 302 649 5 9)

du laboratoire MIRUM PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL BV

dans l'indication restreinte « traitement de la cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC) chez les patients âgés de 3 mois et plus, excepté les patients âgés 6 mois et plus atteints de PFIC de type 1 et 2 (à l'exception du sous-type BSEP3 de la PFIC 2) éligibles à l'instauration d'un traitement par BYLVAY (odévixibat) »

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

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 24 octobre 2024.

Pour le collège :
La présidente de séance
Pr Anne-Claude CREMIEUX
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

maralixibat

LIVMARLI 9,5 mg/mL,

Solution buvable

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 9 octobre 2024

- Cholestase intrahépatique progressive familiale
- Adulte / Adolescent / Enfant / nourrisson (≥ 3 mois)

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « traitement de la cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC) chez les patients âgés de 3 mois et plus, excepté les patients âgés 6 mois et plus atteints de PFIC de type 1 et 2 (à l'exception du sous-type BSEP3 de la PFIC 2) éligibles à l'instauration d'un traitement par BYLVAY (odévixibat) ».

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « traitement de la cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC) chez les patients âgés de 6 mois et plus atteints de PFIC de type 1 et 2 (à l'exception du sous-type BSEP3 de la PFIC 2) éligibles à l'instauration d'un traitement par BYLVAY (odévixibat) ».

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que les cholestases intrahépatiques progressives familiales (PFIC types 1 à 6 selon la mutation génétique) sont des maladies génétiques qui affectent de façon directe ou indirecte le transport canaliculaire des acides biliaires et/ou le transport des phospholipides ; elles évoluent vers une cholestase progressive avec atteinte hépatique. Les PFIC notamment de type 1, 2 et 3 peuvent causer un prurit sévère, des troubles de la croissance et des dommages hépatiques irréversibles. Les PFIC ont un impact important sur la qualité de vie des patients, de leur famille et des aidants. Ces maladies sévères évoluent en général rapidement vers l'insuffisance hépatocellulaire nécessitant une transplantation hépatique. En l'absence de traitement, elles provoquent le décès du patient. Ces maladies sont un groupe hétérogène de maladies ultra-rares (prévalence < 1/50 000).

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où :

- les thérapeutiques recommandées, à savoir l'acide ursodésoxycholique (ou AUDC qui a une AMM uniquement dans la PFIC de type 3) et la rifampicine (utilisée hors AMM) ont une action peu ou pas spécifique et ne permettent pas un contrôle complet de la maladie, ni du prurit,
- BYLVAY (odévixibat) a une place dans la stratégie thérapeutique en 2^{ème} intention en addition au traitement médical de 1^{ère} intention (AUDC

+/- rifampicine) en cas de PFIC de type 1 et 2 (sauf le génotype BSEP3) chez les patients âgés de 6 mois et plus et une prise en charge limitée aux patients atteints de PFIC de type 1 et 2 (à l'exception du sous-type BSEP3 de la PFIC 2). Ainsi, BYLVAY (odévixibat) n'est pas un traitement approprié pour :

- les patients atteints de PFIC de type 1 et 2 âgés de 3 mois à moins de 6 mois, ou âgés de 6 mois et plus pour lesquels un traitement par LIVMARLI (maralixibat) a été instauré avant l'âge de 6 mois,
- les patients âgés de 3 mois et plus atteints d'autres types de PFIC.

Il existe un traitement approprié, à savoir BYLVAY (odévixibat) uniquement en cas de PFIC de type 1 et 2 (sauf le génotype BSEP3) chez les patients âgés de 6 mois et plus.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée pour les patients atteints de PFIC de type 1 et 2 âgés de 3 mois à moins de 6 mois, ou âgés de 6 mois et plus pour lesquels un traitement par Livmarli (maralixibat) a été instauré avant l'âge de 6 mois, et pour les patients âgés de 3 mois et plus atteints d'autres types de PFIC, puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante sans traitement approprié. En revanche, la mise en œuvre du traitement peut être différée pour les patients âgés de 6 mois et plus atteints de PFIC de type 1 et 2 (à l'exception du sous-type BSEP3 de la PFIC 2) éligibles à l'instauration d'un traitement par BYLVAY (odévixibat).

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients pour lesquels BYLVAY (odévixibat) ne peut être utilisé (absence d'AMM ou de prise en charge, ou en cas d'inéligibilité à BYLVAY (odévixibat)), que ce soit en matière d'efficacité démontrée en association au traitement symptomatique sur la réduction de la sévérité du prurit et sur la diminution des concentrations sériques d'acides biliaires ou en ce qui concerne la tolérance, la commodité d'emploi pour la population pédiatrique, avec un impact attendu sur le parcours de soins (impact organisationnel) mais non encore démontré ;
- 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 ;
- et il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

En revanche, en l'absence de donnée versus BYLVAY (odévixibat) permettant de comparer ces 2 inhibiteurs du transporteur iléal des acides biliaires (IBAT) en matière d'efficacité ou de tolérance dans la PFIC de type 1 et 2, le médicament n'est pas présumé innovant pour les patients âgés de 6 mois et plus atteints de PFIC de type 1 et 2 (à l'exception du sous-type BSEP3 de la PFIC 2) éligibles à l'instauration d'un traitement par BYLVAY (odévixibat). Par ailleurs, BYLVAY (odévixibat) dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour les patients au regard de l'apport prévisible du traitement faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude MRX-502 (MARCH-PFIC) versus placebo	8
3.2.2 Etude MRX-503 d'extension en ouvert	13
3.3 Profil de tolérance	14
3.4 Synthèse des données d'utilisation	15
3.5 Modification du parcours de soins	15
3.6 Programme d'études	15
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	17
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	17
5.2 Absence de traitement approprié	17
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	18
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	18
5.5 Recommandations	19

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « LIVMARLI (maralixibat) est indiqué dans le traitement de la cholestase intra hépatique progressive familiale (PFIC) chez les patients âgés de 3 mois et plus. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	Maralixibat (A05AX04) LIVMARLI (maralixibat) 9,5 mg/mL, solution buvable – 1 flacon de 30 mL fourni avec trois seringues orales (0,5 mL, 1 mL, 3 mL) (CIP : 34009 302 649 5 9)
Laboratoire	MIRUM PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL B.V.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 9 décembre 2022 Date des rectificatifs et teneur : 28/06/2024 AMM sous circonstances exceptionnelles avec un engagement de réalisation de l'étude LEAP (MRX-803) pour déterminer plus précisément la sécurité et l'efficacité à long terme du maralixibat dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille et dans le traitement des patients atteints de PFIC. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) • Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pédiatrie ou en hépato-gastro-entérologie • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement – Statut particulier • Médicament orphelin (18/12//2013, confirmé le 04/06/2024)
Posologie dans l'indication évaluée	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. « 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.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : LIVMARLI (maralixibat) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis mars 2024, dans l'indication du « traitement du prurit cholestatique chez les patients âgés de 5 ans et plus atteints de cholestase intra hépatique progressive familiale ». En Europe, LIVMARLI (maralixibat) n'est pas pris en charge.
Autres indications de l'AMM	LIVMARLI (maralixibat) est également indiqué dans le « prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille à partir de l'âge de 2 mois »

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Rappel des évaluations précédentes	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 publique¹ dans l'indication : « traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) à partir de l'âge de 2 mois. » Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS le 7 mars 2024^{2,3}. La CT a déjà évalué LIVMARLI (maralixibat) dans l'indication « traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille à partir de l'âge de 2 mois » et lui a octroyé un SMR modéré et une ASMR IV (Avis du 22 février 2023).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 9 octobre 2024. – Contribution de parties prenantes : audition de l'association Association Maladies du Foie depuis l'Enfance (AMFE) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La cholestase correspond à l'ensemble des manifestations dues à la diminution ou à l'arrêt du flux biliaire ou à une anomalie de formation de la bile⁴. Fréquente de manière transitoire en période néonatale en raison de l'immaturité des systèmes enzymatiques de synthèse et de transport des acides biliaires dans le cycle entéro-hépatique (incidence estimée de 1/ 2 500 naissances), une cholestase qui persiste ou apparaît après 10 à 15 jours témoigne d'un état pathologique, et constitue la première cause d'hospitalisation dans un service d'hépatologie pédiatrique. De nombreuses étiologies peuvent provoquer une cholestase chez le nouveau-né et l'enfant. Les cholestases intrahépatiques progressives familiales (PFIC, de type 1 à 6) sont des maladies monogéniques affectant de façon directe ou indirecte le transport canaliculaire des acides biliaires et/ou le transport des phospholipides, évoluant vers une cholestase progressive avec atteinte hépatique.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Elles sont caractérisées par une cholestase de début précoce (néonatal), un prurit sévère après quelques mois, une malabsorption des vitamines liposolubles et une activité sérique normale de la gamma glutamyl-transférase -GGT (sauf pour la PFIC-3), alors que les concentrations sériques d'acides biliaires (AB) sont augmentées. L'existence d'atteintes extra hépatiques, l'intensité de la cytolyse hépatique, le taux d'alpha-foetoprotéine et les résultats de l'étude immunohistologique de la biopsie hépatique permettent d'orienter vers le type de PFIC. Ces maladies sévères évoluent en général rapidement vers l'insuffisance hépatocellulaire nécessitant une transplantation hépatique. L'âge

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 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

³ L'accès précoce s'est terminé le 17 mai 2024 (date d'inscription au JO).

⁴ Protocole National de Diagnostic et de Soins. Déficits de synthèse des acides biliaires primaires. Argumentaire. Centre de Référence Coordonnateur de l'Atrésie des Voies Biliaires et des Cholestases Génétiques, Octobre 2019

d'apparition des symptômes dépend du sous-type de PFIC, la maladie survenant généralement pendant la petite enfance, avec des symptômes apparaissant à un âge médian d'environ 3 mois ; 78 % ont une jaunisse avant l'âge de 12 mois.

Les atteintes cliniques et l'impact sur la qualité de vie du patient et de son entourage de cette maladie, en lien notamment avec le prurit intense, sont corroborées par l'association de patients avec notamment une fatigue intellectuelle, physique, des impacts psychologiques, sur la croissance, sur le développement psychomoteur, sur la vie sociale et la scolarité.

Épidémiologie

Les maladies génétiques responsables d'une cholestase hépatocyttaire, primitivement cholestatiques, représenteraient 10 à 15 % des cholestases de l'enfant et sont un groupe hétérogène de maladies ultra-rares (prévalence < 1/50 000) de transmission autosomique récessive⁴.

2.2 Prise en charge actuelle

En dehors d'une assistance nutritionnelle et de la correction et de la prévention des carences en vitamines liposolubles, le traitement des PFIC repose en premier lieu sur des thérapeutiques ayant une action peu ou pas spécifique. Il s'agit principalement de l'acide ursodésoxycholique à visée cholérétique et de la rifampicine⁵ qui atténue le prurit par sa propriété d'induction enzymatique. La rifampicine est utilisée hors AMM et l'acide ursodésoxycholique (AUDC) a une AMM uniquement dans la PFIC de type 3. Chez la très grande majorité des patients, ces traitements ne permettent pas un contrôle complet de la maladie, ni du prurit^{6,7}.

BYLVAY (odévixibat) a une AMM dans « le traitement de la cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC) chez les patients âgés de 6 mois et plus » et une place dans la stratégie thérapeutique uniquement en 2^{ème} intention en addition au traitement médical de 1^{ère} intention (AUDC +/- rifampicine), lorsque le prescripteur juge nécessaire de poursuivre l'effort thérapeutique pour diminuer les concentrations sériques d'acides biliaires et/ou réduire le prurit afin d'améliorer la qualité de vie du patient dans les PFIC 1 et 2 (sauf le génotype BSEP3).

Les recommandations de l'EASL (2024) qui concernent uniquement les PFIC 1, 2 et 3, préconisent l'utilisation de l'AUDC (malgré son faible niveau de preuve d'efficacité, mais en raison de son profil de tolérance favorable), de la rifampicine ou d'un inhibiteur d'IBAT en première ligne de traitement du prurit⁸.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

⁵ La rifampicine fait l'objet de tensions d'approvisionnement. [Disponibilité des produits de santé - Rifadine 300 mg, gélule – \[rifampicine\] - ANSM \(sante.fr\)](#) Publié le 18/04/2024 – mis à jour le 24/05/2024.

⁶ Thébaut A, Debray D, Gonzales E. An update on the physiopathology and therapeutic management of cholestatic pruritus in children. Clin Res Hepatol Gastroenterol. avr 2018;42(2):103-9.

⁷ tol. juill 2020;73(1):84-93. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. août 2009;51(2):237-67.

⁸ Verkade HJ, Felzen A, Keitel V, Thompson R, Gonzales E, Strnad P, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. J Hepatol. juin 2024;S0168827824002745.

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Inhibiteur réversible, puissant et sélectif du transporteur iléal des acides biliaires				
BYLVAY (odévixibat) IPSEN	Traitement de la cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC) chez les patients âgés de 6 mois et plus.	27/10/2021	IMPORTANT dans l'indication des patients de 6 mois et plus atteints d'une cholestase intrahépatique progressive familiale de type 1 et 2 (à l'exception du sous-type BSEP3 de la PFIC 2).	ASMR III dans la prise en charge.
Acides biliaires				
DELURSAN 250 mg, 500 mg (acide ursodésy- cholique) TEVA SANTE	Cholestase intrahépatique familiale progressive de type III ⁹ .	16/05/2018	Important	
CHOLURSO 250 et 500 mg (acide ursodésy- cholique) MAYOLY- SPINDLER	Cholestase intrahépatique familiale progressive de type III ⁹	4/05/2018	Important	

A noter que BYLVAY (odévixibat) qui a obtenu une AMM le 17/07/2021 n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de LIVMARLI (maralixibat) (date de début d'inclusion : 9/07/2019) compte tenu d'un développement concomitant. Par ailleurs, son usage dans la tranche d'âge pédiatrique concernée par l'évaluation est limité aux patients âgés de 6 mois et plus.

Les spécialités suivantes sont recommandées et utilisées hors AMM :

- RIFADINE (rifampicine) est utilisée comme traitement symptomatique du prurit dans la PFIC⁸.
- CHOLURSO et DELURSAN (AUDC) sont utilisés en cas de PFIC 1 et de PFIC 2⁷.
- URSOFALK 250 mg/5 ml (AUDC), suspension buvable (laboratoire Dr Falk Pharma GmbH) fait l'objet d'une autorisation d'accès compassionnel dans le traitement des maladies hépato-biliaires associées à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 1 mois à 6 ans ou chez les patients qui ne peuvent pas avaler les formes solides d'acide ursodésycholique.

➔ Traitements non-médicamenteux

Des options chirurgicales peuvent être envisagées :

- la dérivation biliaire externe (en cas de prurit résistant) pour interrompre le cycle entéro-hépatique des acides biliaires sous réserve de l'absence de cirrhose hépatique ;

⁹ Pour les autres indications : cf RCP.

- la transplantation hépatique reste l'option thérapeutique dans les cas de prurit sévère réfractaire à tout traitement médical, ou de complications de la cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical de disposer de traitements pour tous les types de PFIC, utilisables en première intention, efficaces sur le prurit cholestatique reconnu d'impact notable sur la qualité de vie, et efficaces à long terme afin de prévenir la progression de la maladie vers la cirrhose, l'insuffisance hépatocellulaire et le développement de carcinome hépatocellulaire, tout en étant bien tolérés et adaptés à l'administration pédiatrique dès le diagnostic de la maladie.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de LIVMARLI (maralixibat) repose sur 2 études cliniques :

- l'étude de phase 3 (NCT03905330, MARCH-PFIC, MRX-502), comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez des patients âgés de 1 à 17 ans atteints de PFIC 2, à l'exception du sous type BSEP3 (cohorte principale).
- l'étude (NCT04185363 (MRX-503)) toujours en cours, d'extension à long terme en ouvert de l'étude MRX-502.

Le laboratoire a également fourni les études suivantes qui ne seront pas détaillées s'agissant d'études non comparatives :

- l'étude de phase 2 (LUM001- 501, INDIGO) a évalué l'efficacité et la tolérance du maralixibat chez 33 enfants (âgés de 12 mois à 18 ans) atteints de PFIC 1 (n=8) ou 2 (n=25), après 13 semaines de traitement.
- l'étude MRX-801 a évalué la tolérance et l'efficacité du maralixibat chez des nourrissons (<12 mois) atteints de maladies hépatiques cholestatiques, dont 10 patients âgés de 1 à 11 mois atteints de PFIC traités pendant 13 semaines.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude MRX-502 (MARCH-PFIC) versus placebo

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3 comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer l'efficacité de maralixibat sur la réduction de la sévérité du prurit chez les patients âgés de 1 à 17 ans atteint de PFIC 2 (cohorte principale) sur une durée de 26 semaines.

L'étude a débuté le 9 juillet 2019 (1^{er} patient inclus).

Traitements reçus

A l'inclusion, les patients étaient stratifiés par cohorte :

- cohorte principale : patients avec une variation bi-allélique de l'ABCB11 (PFIC 2), sur la base d'un génotypage standard, à l'exception des patients PFIC2 qui avaient une absence totale de fonction BSEP (sous type BSEP3)¹⁰
- cohorte additionnelle, comprenant 3 sous cohortes :
 - patients avec une variation bi-allélique de ATP8B1 (PFIC1), ABCB4 (PFIC3), ou TJP2 (PFIC4), sur la base d'un génotypage standard
 - patients avec un phénotype PFIC sans mutation connue ou avec une autre mutation (non décrite ci-dessus) ou PFIC avec une cholestase intermittente (taux d'acides biliaires sériques fluctuants)
 - patients ayant subi une chirurgie de dérivation biliaire interne ou externe ou pour lesquels une chirurgie de dérivation biliaire interne ou externe a été annulée.

Dans chaque cohorte, les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir :

- groupe maralixibat : maralixibat 600 µg/kg, par voie orale, deux fois par jour
- groupe placebo : par voie orale, deux fois par jour.

Les traitements concomitants comprenaient notamment l'acide ursodésoxycholique, l'acide cholique, la rifampicine.

L'étude comportait 4 parties :

- une période de sélection, jusqu'à 6 semaines
- une période d'escalade de dose, pendant 4 à 6 semaines
- une période de traitement à dose stable, pendant 20 à 22 semaines
- une période de suivi de tolérance de 7 jours (pour les patients ayant arrêté l'étude en cours et les patients ne participant pas à l'étude d'extension à long terme MRX-503).

Population de l'étude

Les critères d'inclusion comprenaient une cholestase avec un taux d'acides biliaires sériques > 3 fois la limite supérieure normale (LSN) pour la cohorte principale et un score de prurit ItchRO(obs)¹¹ matinal moyen ≥ 1,5 pendant quatre semaines consécutives lors de la période de sélection, avec au moins 21 valeurs complétées par l'aidant.

La cohorte PFIC comprenait 64 patients (dont 31 patients issus de la cohorte principale) atteints de PFIC 1, 2 (sauf BSEP3), 3, 4 et 6 (n= 33 patients dans le groupe maralixibat et 31 patients dans le groupe placebo). Aucun patients PFIC 5 n'a été randomisé.

La cohorte principale comprenait 31 patients atteints de PFIC 2 (à l'exception du sous type BSEP3), dont 14 patients dans le groupe maralixibat et 17 patients dans le groupe placebo.

La cohorte totale était composée de la cohorte PFIC (64 patients) et de 29 patients additionnels ne remplissant pas les critères pour intégrer la cohorte PFIC (mutation BSEP3, hétérozygotie ou absence de variante associée à la maladie, taux d'acides biliaires sériques faibles ou fluctuants, ou intervention chirurgicale antérieure pour traiter PFIC).

Un total de 93 patients a été randomisé et traité : 47 dans le groupe maralixibat et 46 dans le groupe placebo. La majorité des patients (86 patients, 92,5%) ont terminé l'étude.

¹⁰ Le déficit complet de la protéine ne permet pas l'action du maralixibat.

¹¹ Le score ItchRO (Itch reported Outcome) est un score de prurit (compris entre 0 et 4). Les aidants remplissaient le questionnaire pour les observateurs : ItchRO(Obs). Les enfants ≥9 ans remplissaient seuls le questionnaire destiné aux patients : ItchRO(Pt). Les enfants âgés de 5 à 8 ans remplissaient le questionnaire destiné aux patients à l'aide de leur aidant si nécessaire : ItchRO(Pt). Le score quotidien pris en compte était le plus élevé des scores ItchRO du matin et du soir. Le score quotidien moyen était la somme de tous les scores quotidiens divisée par le nombre de jours pendant lesquels le score ItchRO a été renseigné.

A l'inclusion, la moyenne d'âge des patients dans la cohorte PFIC (incluant la cohorte principale) était de 4,6 ans (3,85). Le diagnostic avait été effectué depuis en moyenne 31,0 mois (32,74).

Dans la cohorte principale (PFIC 2), le délai moyen depuis le diagnostic était de 45,9 (45,73) mois dans le groupe maralixibat versus 33,5 (36,64) mois dans le groupe placebo. L'utilisation de l'UDCA concernait 78,6 % des patients du groupe maralixibat et 100 % des patients du groupe placebo. L'utilisation de rifampicine concernait 42,9 % des patients du groupe maralixibat et 52,9 % des patients du groupe placebo. Le score de prurit ItchRO(Obs) était de 2,876 dans le groupe maralixibat et 2,611 dans le groupe placebo.

Dans la population totale, 92 patients (98,9 %) recevaient un traitement du prurit : UDCA (84,9 %), rifampicine (59,1 %), tocophérol (39,8%), vitamine K (31,2 %).

Tableau 2. Caractéristiques cliniques des patients de l'étude MARCH-PFIC

	Cohorte principale			Cohorte PFIC		
	Mara- lixibat	Placebo	Total	Mara- lixibat	Placebo	Total
Type de PFIC, n (%)						
PFIC 2	14 (100,0)	17 (100,0)	31 (100,0)	14 (42,4)	17 (54,8)	31 (48,4)
BSEP1	2 (14,3)	6 (35,3)	8 (25,8)	2 (6,1)	6 (19,4)	8 (12,5)
BSEP 2	12 (85,7)	11 (64,7)	23 (74,2)	12 (36,4)	11 (35,5)	23 (35,9)
BSEP 3	0	0	0	0	0	0
PFIC 1	0	0	0	7 (21,2)	6 (19,4)	13 (20,3)
PFIC 3	0	0	0	4 (12,1)	5 (16,1)	9 (14,1)
PFIC 4	0	0	0	6 (18,2)	1 (3,2)	7 (10,9)
PFIC 6	0	0	0	2 (6,1)	2 (6,5)	4 (6,3)
Temps depuis le diagnostic (mois)						
Moyenne (SD)	45,9 (45,73)	33,5 (36,64)	39,1 (40,76)	34,3 (34,21)	27,5 (31,28)	31,0 (32,74)
Médiane	31,5	20,0	29,0	28,0	12,0	22,0
Score ItchRO(obs) matinal moyen (4 semaines)						
Moyenne (SD)	2,876 (0,9123)	2,611 (0,8927)	2,731 (0,8965)	2,850 (0,8763)	2,732 (0,8812)	2,793 (0,8737)
Médiane	3,044	2,229	2,884	2,929	2,571	2,888

Tableau 3. Caractéristiques biologiques des patients de l'étude MARCH-PFIC

	Cohorte principale			Cohorte PFIC		
	Maralixibat	Placebo	Total	Maralixibat	Placebo	Total
Taux d'acides biliaires sériques (µmol/L)						
Moyenne (sd)	311,879 (157,5957)	312,278 (151,9863)	312,113 (151,5160)	254,327 (139,5156)	272,297 (147,4035)	263,312 (142,6205)
ASAT (U/L)						
Moyenne (sd)	103,8 (73,84)	158,1 (125,62)	133,5 (107,40)	96,9 (54,98)	129,8 (100,90)	112,8 (81,60)
ALAT (U/L)						

	Cohorte principale			Cohorte PFIC		
	Maralixibat	Placebo	Total	Maralixibat	Placebo	Total
Moyenne (sd)	98,4 (79,89)	154,9 (127,55)	129,4 (110,73)	87,8 (61,84)	127,3 (103,98)	107,0 (86,53)
Bilirubine totale (mg/dL)						
Moyenne (sd)	3,475 (3,9038)	2,714 (2,9592)	3,058 (3,3797)	4,118 (3,8036)	4,041 (4,4567)	4,081 (4,0998)

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation moyenne du score de sévérité matinal ItchRO(obs) entre l'inclusion et les semaines 15 à 26, dans le groupe maralixibat par rapport au placebo, évalué dans la cohorte principale (PFIC 2, sauf BSEP3).

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha étaient :

- variation moyenne du taux d'acides biliaires sériques entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 18, 22 et 26, dans le groupe maralixibat par rapport au placebo, dans la cohorte principale,
- variation moyenne du score de sévérité matinal ItchRO(obs) entre l'inclusion et les semaines 15 à 26, dans le groupe maralixibat par rapport au placebo, dans la cohorte PFIC,
- variation moyenne du taux d'acides biliaires sériques entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 18, 22 et 26, dans le groupe maralixibat par rapport au placebo, dans la cohorte PFIC,
- pourcentage de répondeurs sur le score ItchRO(obs) (patients ayant obtenu une diminution du score matinal moyen de sévérité du prurit ItchRO(Obs) d'au moins 1 point entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 18, 22 et 26) entre l'inclusion et les semaines 15 à 26, dans le groupe maralixibat par rapport au placebo, dans la cohorte principale,
- pourcentage de répondeurs sur le taux d'acides biliaires sériques entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 18, 22 et 26, dans le groupe maralixibat par rapport au placebo, dans la cohorte principale,
- pourcentage de répondeurs sur le score ItchRO(obs), entre l'inclusion et les semaines 15 à 26, dans le groupe maralixibat par rapport au placebo, dans la cohorte PFIC,
- pourcentage de répondeurs sur le taux d'acides biliaires sériques entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 18, 22 et 26, dans le groupe maralixibat par rapport au placebo, dans la cohorte PFIC.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis

Résultats sur le critère de jugement principal

Le maralixibat a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la réduction du score matinal moyen de sévérité du prurit ItchRO (Obs)¹² dans la cohorte principale (PFIC 2, excepté le sous type BSEP3) entre l'inclusion et les semaines 15 à 26 avec une réduction du score ItchRO de -1,718 (IC95 % [-2,272, -1,163], p<0,0001) dans le groupe maralixibat versus -0,628 (IC95 % [-1,136, -0,121], p=0,0171) dans le groupe placebo, soit une différence de -1,089 (p = 0,0063).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

¹² Score allant de 0 à 4.

Une différence statistiquement significative a été mise en évidence sur les 3 premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Tableau 4. Variation moyenne du taux d’acides biliaires sériques entre l’inclusion et les semaines 18 à 26, dans la cohorte principale (1er critère de jugement secondaire hiérarchisé)

	Cohorte principale (PFIC 2 sauf BSEP3)	
	Groupe maralixibat N=14	Groupe placebo N=17
Semaines 18-26 ^a		
Différence moyenne (écart type) µmol/L	-175,54 (39,49)	11,19 (33,74)
IC95%	[-256,72 ; -94,36]	[-58,07 ; 80,45]
P	0,0001	NS
Différence moyenne entre les groupes (écart-type) µmol/L	-186,72 (51,95)	
IC95%	[-293,45 ; -79,99]	
P	0,0013	

a Moyenne des semaines 18, 22 et 26 obtenue à partir du MMRM en tant que moyenne également pondérée des trois estimations spécifiques à chaque visite.

Tableau 5. Variation moyenne du score de sévérité matinal ItchRO(obs) entre l’inclusion et les semaines 15 à 26, dans la cohorte PFIC (2ème critère de jugement secondaire hiérarchisé)

	Cohorte PFIC (PFIC 1, PFIC 2 sauf BSEP3, PFIC 3, PFIC 4, PFIC 6)	
	Groupe maralixibat N=33	Groupe placebo N=31
Semaines 15-26 ^a		
Différence moyenne (écart type)	-1,81 (0,18)	-0,61 (0,19)
IC95%	-2,18 ; -1,44	-1,00 ; -0,22
p	<0,0001	0,0026
Différence moyenne entre les groupes (écart-type)	-1,20 (0,26)	
IC95%	-1,73 ; -0,67	
p	<0,0001	

a Moyenne des semaines 15-18, 19-22 et 23-26 obtenue à partir du MMRM en tant que moyenne également pondérée des trois estimations spécifiques à chaque visite.

Tableau 6. Variation moyenne du taux d'acides biliaires sériques entre l'inclusion et les semaines 18 à 26, dans la cohorte principale (3ème critère de jugement secondaire hiérarchisé)

	Cohorte PFIC (PFIC 1, PFIC 2 sauf BSEP3, PFIC 3, PFIC 4, PFIC 6)	
	Groupe maralixibat N=33	Groupe placebo N=31
Semaines 18-26 ^a		
Différence moyenne (écart type)	-157,49 (21,36)	2.91 (22.63)
IC95%	-200,28 ; -114,70	-42.32 ; 48,15
P	<0,0001	NS
Différence moyenne entre les groupes (écart-type)	-160,40 (30,18)	
IC95%	-220,84 ; -99,97	
P	<0,0001	

a Moyenne des semaines 18, 22 et 26 obtenue à partir du MMRM en tant que moyenne également pondérée des trois estimations spécifiques à chaque visite.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le maralixibat et le placebo pour le critère du pourcentage de répondeurs sur le prurit dans la cohorte principale, ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants. Par conséquent, ces critères ne seront pas décrits.

Traitements concomitants

La totalité des patients (100 %) ont reçu un traitement concomitant durant l'étude. Dans la population totale, les traitements les plus fréquents incluaient UDCA (83,9 %), rifampicine (57,0 %), tocophérol (54,8 %), vitamine K NOS (35,5 %), cholécalficérol et vitamine D NOS (32,3% chaque).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude MRX-502 par les échelles PedsQ et EDQ. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Etude MRX-503 d'extension en ouvert

A la date de clôture de la base de données pour l'analyse intermédiaire le 23 juin 2022, 85 patients ont été inclus dans l'étude d'extension après avoir terminé l'étude MRX-502 : 47 avaient reçu du maralixibat et 38 avaient reçu le placebo au cours de l'étude MRX-502.

Dans le groupe MRX-MRX, dans la cohorte principale et dans la cohorte PFIC, la réduction (amélioration) du score matinal moyen de sévérité du prurit ItchRO (Obs) s'est maintenue jusqu'à 75 à 78 semaines.

Dans le groupe placebo-MRX, dans la cohorte principale et dans la cohorte PFIC, une réduction (amélioration) du score matinal moyen de sévérité du prurit ItchRO (Obs) a été observée dès les premières semaines et s'est maintenue jusqu'à 51 à 54 semaines.

Dans le groupe MRX-MRX, dans la cohorte principale et dans la cohorte PFIC, la réduction du taux d'acides biliaires sériques s'est maintenue tout au long du suivi (72 semaines dans la cohorte principale et 84 semaines dans la cohorte PFIC).

Dans le groupe PBO-MRX, dans la cohorte principale et dans la cohorte PFIC, une réduction du taux d'acides biliaires sériques a été observée dès les premières semaines et s'est maintenue tout au long du suivi (72 semaines dans la cohorte principale et 84 semaines dans la cohorte PFIC).

3.3 Profil de tolérance

Données de l'étude clinique versus placebo (MRX-502)

La durée moyenne (écart-type) de traitement était de 184,4 (18,77) jours dans la cohorte PFIC, comprenant les patients atteints de PFIC 1, 2 (sauf BSEP3), 3, 4 et 6.

L'ensemble des patients ayant reçu le maralixibat et 93,5% des patients ayant reçu le placebo ont rapporté au moins un évènement indésirable.

Les EI les plus fréquemment rapportés dans la cohorte totale ont été :

- dans le groupe maralixibat : diarrhée (57,4%), fièvre (36,2%) et douleurs abdominales (21,3%) ;
- dans le groupe placebo : fièvre (28,3%), diarrhée (19,6%), prurit (17,4%) et infections des voies respiratoires supérieures (13,0%).

Dans la cohorte totale, les EI liés au traitement les plus fréquents dans le groupe maralixibat ont été une diarrhée rapportée par 13 patients (27,7%), des douleurs abdominales et l'augmentation de la bilirubine sanguine observés chez 3 patients respectivement (6,4%).

Données de l'étude clinique d'extension (MRX-503)

La durée moyenne (écart-type) de traitement était de 385,5 (204,91) jours de traitement dans le groupe MRX-MRX dont 177,1 (36,57) jours dans l'étude initiale MRX-502 ; et de 284,3 (193,24) jours dans le groupe PBO-MRX tous dans l'étude MRX-503.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été la diarrhée (50,6%), la fièvre (47,1%), la toux (25,9%), les douleurs abdominales (24,7%). Dans le groupe « MRX-MRX », avec une exposition plus longue au maralixibat, les EI les plus fréquemment rapportés ont été la diarrhée (63,8%), la fièvre (57,4%), la toux (34,0%) et les douleurs abdominales (29,8%). Dans le groupe « PBO-MRX » les EI les plus fréquemment rapportés ont été la diarrhée et la fièvre (34,2% chacun).

Les EI reliés au traitement les plus fréquents ont été la diarrhée (23,5%), les douleurs abdominales (7,1%) et l'augmentation de la bilirubinémie (5,9%). Dans le groupe MRX-MRX, les EI reliés au traitement les plus fréquents ont été également la diarrhée (34,0%), les douleurs abdominales (10,6%) et l'augmentation de la bilirubinémie (8,5%). Dans le groupe PBO-MRX, les EI reliés au traitement les plus fréquents ont été la diarrhée (10,5%) et l'augmentation des transaminases (5,3%).

Données du RCP

Plus de 280 patients atteints de maladies hépatiques cholestatiques et âgés de 1 mois à 24 ans ont été traités par le maralixibat au cours d'études cliniques en aveugle et en ouvert, dont 94 patients atteints du syndrome d'Alagille traités sur une période allant jusqu'à 5 ans et 134 patients atteints de PFIC traités sur une période allant jusqu'à 7 ans. Le profil de sécurité du maralixibat est cohérent dans les différentes indications et les différents groupes d'âge. L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment chez les patients atteints du syndrome d'Alagille et âgés de plus de 12 mois est la diarrhée (36,0 %), suivie par les douleurs abdominales (29,1 %). Chez les patients atteints de PFIC et âgés de plus de 12 mois, les effets indésirables les plus fréquents ont été également la diarrhée (27,7 %) et les douleurs abdominales (6,4 %). L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment chez les patients atteints du syndrome d'Alagille et âgés de moins de 12 mois est la diarrhée (20,0 %). La diarrhée (23,5 %) était également l'effet indésirable rapporté le plus fréquemment chez les patients atteints de PFIC et âgés de moins de 12 mois.

Le résumé des risques du PGR de LIVMARLI (maralixibat) (version 4.1 du 29 mai 2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	-
Risques importants potentiels	Hépatotoxicité Erreur médicamenteuse résultant d'erreur de doses (PFIC) ¹³
Informations manquantes	Tolérance à long terme Erreur de médication résultant d'un dosage erroné (patients PFIC) ¹⁴

Le titulaire de l'AMM doit mettre à disposition :

- un guide de dosage pour aider les médecins à informer les patients sur le schéma d'administration, le volume et la taille de la seringue à utiliser.
- un livret patient dans lequel le médecin indiquera la date, le poids du patient, la dose calculée, le volume et la taille de la seringue à utiliser

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

La présentation en solution buvable de LIVMARLI (maralixibat) est adaptée à l'administration pédiatrique dès l'âge de 3 mois. Il est à noter que chez les patients atteints de PFIC dont la capacité à métaboliser et/ou éliminer le propylène glycol est altérée (par exemple, ceux atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale et les patients âgés de moins de 5 ans), le risque de toxicité du propylène glycol est accru lorsque des doses élevées de LIVMARLI (maralixibat) sont administrées.

On ne dispose d'aucune donnée sur l'impact attendu du maralixibat sur l'organisation des soins en termes notamment de développement de carcinome hépatocellulaire, de recours à la chirurgie et à la transplantation hépatique.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

➔ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
MRX-503 NCT04185363	Etude d'extension en ouvert de l'étude de phase III (MRX-502)	Fin 2024
MRX-803	Evaluer l'efficacité et la tolérance à long terme du maralixibat chez les patients atteints de PFIC, à la demande de l'EMA	Rapport clinique intermédiaire : dans les 5 ans après le début de l'étude

➔ Dans d'autres indications

¹³ Le RCP précise qu'il convient de prêter une attention particulière au calcul précis de la dose de LIVMARLI (maralixibat) et de communiquer clairement les instructions posologiques aux aidants et aux patients afin de limiter le risque d'erreur de dosage et de surdosage.

¹⁴ Le RCP précise que chez les patients atteints de PFIC dont la capacité à métaboliser et/ou éliminer le propylène glycol est altérée (par exemple, ceux atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale et les patients âgés de moins de 5 ans), le risque de toxicité du propylène glycol est accru lorsque des doses élevées de LIVMARLI (maralixibat) sont administrées.

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
MRX-800 NCT04168385	Etude d'innocuité à long terme du maralixibat dans le traitement de l'hépatopathie cholestatique chez des patients ayant déjà participé à une étude sur le maralixibat (Alagille / PFIC) (MERGE)	
MRX-801 NCT04729751	Etude pour évaluer l'innocuité et la tolérance du maralixibat chez les nourrissons atteints de maladies hépatiques cholestatiques, y compris la cholestase intra-hépatique familiale progressive (PFIC) et le syndrome d'Alagille (SAG) (RISE)	
MRX-310 NCT06193928	Etude observationnelle en ouvert évaluant la sécurité à long terme et l'efficacité clinique du maralixibat chez les patients atteints du syndrome d'Alagille aux Etats Unis (LEAP). A la demande des autorités	Recrutement en cours
MRX-311	Etude observationnelle en ouvert évaluant la sécurité à long terme et l'efficacité clinique du maralixibat chez les patients atteints du syndrome d'Alagille en Europe (LEAP). A la demande des autorités	Protocole en cours de validation par l'EMA

4. Discussion

LIVMARLI (maralixibat) a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle (MARCH-PFIC) dans la cohorte principale comprenant 31 patients pédiatriques âgés de 1 à 17 ans, atteints de PFIC 2 (à l'exception du sous type BSEP3), dont 14 patients dans le groupe maralixibat et 17 patients dans le groupe placebo, avec une différence statistiquement significative du score matinal moyen de sévérité du prurit ItchRO (Obs) en faveur du groupe maralixibat de -1,089 ($p = 0,0063$) entre l'inclusion et la moyenne des semaines 15 à 26 (critère de jugement principal).

Le maralixibat a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur les 3 premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés (avec contrôle du risque alpha) :

- variation moyenne du taux d'acides biliaires sériques entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 18, 22 et 26, dans la cohorte principale, avec une différence moyenne entre les groupes de -186,72 (51,95) $\mu\text{mol/L}$ IC95% [-293,454, -79,992], $p = 0,0013$,
- variation moyenne du score de sévérité matinal ItchRO(obs) entre l'inclusion et les semaines 15 à 26, dans la cohorte PFIC, avec une différence moyenne entre les groupes de -1,20 (0,26) IC95% [-1,73, -0,67], $p < 0,0001$,
- variation moyenne du taux d'acides biliaires sériques entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 18, 22 et 26, dans la cohorte PFIC, avec une différence moyenne entre les groupes de -160,40 $\mu\text{mol/L}$ IC95% [-220,84, -99,97], $p < 0,0001$.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le maralixibat et le placebo sur le 4^{ème} critère secondaire relatif au pourcentage de répondeurs sur le prurit dans la cohorte principale, ce qui a interrompu l'analyse des critères secondaires hiérarchisés suivants.

L'efficacité du maralixibat a été évaluée dans un groupe de patients atteints de PFIC de type 2, à l'exception du sous type BSEP3. L'efficacité du maralixibat a également été démontrée dans un groupe de patients comprenant les patients atteints de PFIC 2, à l'exception du sous type BSEP3 et des patients atteints de PFIC 1 (20,3 %), de PFIC 3 (14,1 %), de PFIC 4 (10,9 %), de PFIC 6 (6,3 %). Aucun patient atteint de PFIC de type 5 n'a été inclus.

La totalité des patients (100 %) ont reçu un traitement concomitant durant l'étude, notamment les traitements d'action peu spécifique sur le prurit toujours recommandés en 1^{ère} ligne de traitement, à savoir la rifampicine (57,0 %) ainsi que l'AUDC (83,9 %). On ne dispose pas de donnée d'efficacité du maralixibat par rapport à ces traitements, mais uniquement de résultats en ajout à ces traitements. La

comparaison du maralixibat au placebo dans l'étude de phase 3 est acceptable, compte tenu du développement concomitant avec l'odévixibat.

L'étude d'extension suggère un maintien de l'efficacité avec un recul maximal de durée de traitement moyenne de 385,5 (204,91) jours chez les patients traités par maralixibat dans l'étude initiale puis dans l'étude d'extension.

Les données chez l'enfant âgé de moins de 1 an sont limitées à 10 patients traités par maralixibat dans une étude ouverte MRX-801.

Le recul d'utilisation du maralixibat est limité ; des données supplémentaires sont nécessaires pour évaluer ses bénéfices attendus à long terme tels que la diminution de l'incidence de la cirrhose, du carcinome hépatocellulaire et surtout l'amélioration de la survie sans transplantation hépatique. Son impact sur la qualité de vie n'a pas été évalué de façon robuste dans l'étude de phase 3, ce qui est regrettable compte tenu de l'impact notable sur la qualité de vie de cette maladie.

Sur le plan de la tolérance, le profil du maralixibat est caractérisé par des diarrhées et des douleurs abdominales.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de LIVMARLI (maralixibat) sur la morbidité, l'impact supplémentaire sur la mortalité et la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

On ne dispose pas de données sur l'impact sur l'organisation des soins de LIVMARLI (maralixibat).

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être 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.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que les cholestases intrahépatiques progressives familiales (PFIC types 1 à 6 selon la mutation génétique) sont des maladies génétiques qui affectent de façon directe ou indirecte le transport canaliculaire des acides biliaires et/ou le transport des phospholipides ; elles évoluent vers une cholestase progressive avec atteinte hépatique. Les PFIC notamment de type 1, 2 et 3 peuvent causer un prurit sévère, des troubles de la croissance et des dommages hépatiques irréversibles. Les PFIC ont un impact important sur la qualité de vie des patients, de leur famille et des aidants. Ces maladies sévères évoluent en général rapidement vers l'insuffisance hépatocellulaire nécessitant une transplantation hépatique. En l'absence de traitement, elles provoquent le décès du patient. Ces maladies sont un groupe hétérogène de maladies ultra-rares (prévalence < 1/50 000).

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où :

- les thérapeutiques recommandées, à savoir l'acide ursodésoxycholique (ou AUDC qui a une AMM uniquement dans la PFIC de type 3) et la rifampicine (utilisée hors AMM) ont une action peu ou pas spécifique et ne permettent pas un contrôle complet de la maladie, ni du prurit,
- BYLVAY (odévixibat) a une place dans la stratégie thérapeutique en 2^{ème} intention en addition au traitement médical de 1^{ère} intention (AUDC +/- rifampicine) en cas de PFIC de type 1 et 2 (sauf le génotype BSEP3) chez les patients âgés de 6 mois et plus et une prise en charge limitée aux patients atteints de PFIC de type 1 et 2 (à l'exception du sous-type BSEP3 de la PFIC 2). Ainsi, BYLVAY (odévixibat) n'est pas un traitement approprié pour :
 - les patients atteints de PFIC de type 1 et 2 âgés de 3 mois à moins de 6 mois, ou âgés de 6 mois et plus pour lesquels un traitement par LIVMARLI (maralixibat) a été instauré avant l'âge de 6 mois,
 - les patients âgés de 3 mois et plus atteints d'autres types de PFIC.

Il existe un traitement approprié, à savoir BYLVAY (odévixibat) uniquement en cas de PFIC de type 1 et 2 (sauf le génotype BSEP3) chez les patients âgés de 6 mois et plus.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée pour les patients atteints de PFIC de type 1 et 2 âgés de 3 mois à moins de 6 mois, ou âgés de 6 mois et plus pour lesquels un traitement par Livmarli (maralixibat) a été instauré avant l'âge de 6 mois, et pour les patients âgés de 3 mois et plus atteints d'autres types de PFIC, puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante sans traitement approprié. En revanche, la mise en œuvre du traitement peut être différée pour les patients âgés de 6 mois et plus atteints de PFIC de type 1 et 2 (à l'exception du sous-type BSEP3 de la PFIC 2) éligibles à l'instauration d'un traitement par BYLVAY (odévixibat).

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

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients pour lesquels BYLVAY (odévixibat) ne peut être utilisé (absence d'AMM ou de prise en charge, ou en cas d'inéligibilité à BYLVAY (odévixibat)), que ce soit en matière d'efficacité démontrée en association au traitement symptomatique sur la réduction de la sévérité du prurit et sur la diminution des concentrations sériques d'acides biliaires ou en ce qui concerne la tolérance, la commodité d'emploi pour la population pédiatrique, avec un impact attendu sur le parcours de soins (impact organisationnel) mais non encore démontré ;
- 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 ;
- et il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

En revanche, en l'absence de donnée versus BYLVAY (odévixibat) permettant de comparer ces 2 inhibiteurs du transporteur iléal des acides biliaires (IBAT) en matière d'efficacité ou de tolérance dans la PFIC de type 1 et 2, le médicament n'est pas présumé innovant pour les patients âgés de 6 mois et plus atteints de PFIC de type 1 et 2 (à l'exception du sous-type BSEP3 de la PFIC 2) éligibles à l'instauration d'un traitement par BYLVAY (odévixibat). Par ailleurs, BYLVAY (odévixibat) dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de

perte de chance pour les patients au regard de l'apport prévisible du traitement faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de LIVMARLI (maralixibat) dans l'indication « traitement de la cholestase intra hépatique progressive familiale (PFIC) chez les patients âgés de 3 mois et plus, excepté les patients âgés 6 mois et plus atteints de PFIC de type 1 et 2 (à l'exception du sous-type BSEP3 de la PFIC 2) éligibles à l'instauration d'un traitement par BYLVAY (odévixibat) ».

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de LIVMARLI (maralixibat) dans l'indication « traitement de la cholestase intra hépatique progressive familiale (PFIC) chez les patients âgés de 6 mois et plus atteints de PFIC de type 1 et 2 (à l'exception du sous-type BSEP3 de la PFIC 2) éligibles à l'instauration d'un traitement par BYLVAY (odévixibat) ».

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 une durée d'autorisation de l'accès précoce 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 débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.