

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

maralixibat

LIVMARLI 9,5 mg/mL,

solution buvable

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 22 février 2023

→ **Syndrome d'Alagille (SAG)**→ **Secteurs : Ville et Hôpital****L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) à partir de l'âge de 2 mois.

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge du prurit cholestatique du SAG est multidisciplinaire.

Il n'existe à ce jour aucun traitement disposant d'une AMM ou recommandé dans la prise en charge du SAG. La prise en charge actuelle est non-spécifique, symptomatique et repose sur l'utilisation hors-AMM de traitements médicamenteux.

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

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

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

Place du médicament


LIVMARLI (maralixibat) est un traitement de première intention du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) à partir de l'âge de 2 mois.

La Commission recommande que la prescription initiale hospitalière de LIVMARLI (maralixibat) et le suivi soient réalisés par un Centre de Référence ou de Compétences de la maladie.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	LIVMARLI (maralixibat) est indiqué dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) à partir de l'âge de 2 mois.
SMR	MODERE
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la démonstration d'une efficacité du maralixibat par rapport au placebo en termes de réduction du taux d'acides biliaires sériques à court terme, entre les semaines 18 et 22, (critère de jugement principal biologique) portant uniquement sur un sous-groupe de 15/31 patients pédiatriques (12 mois à 18 ans) ayant répondu au maralixibat à la semaine 18, avec une différence statistiquement significative entre les groupes maralixibat et placebo de -117,3 (52,9) $\mu\text{mol/L}$; IC95% [-232,38 ; -2,18] ; $p=0,0464$, – de l'efficacité suggérée sur l'intensité du prurit, critère de jugement cliniquement pertinent, évalué au moyen de critères de jugement secondaires exploratoires, – de l'efficacité suggérée sur la diminution du taux d'acides biliaires sériques chez des patients âgés de moins de 12 mois évaluée dans une étude non comparative, – de l'efficacité sur la survie sans événement (transplantation hépatique, dérivation biliaire, décompensation hépatique, décès), suggérée à partir d'une comparaison indirecte à une cohorte historique comportant des limites méthodologiques, – du profil de tolérance acceptable du maralixibat, marqué par des troubles gastro-intestinaux et des anomalies du bilan hépatique, ces dernières étant en lien avec la physiopathologie de la maladie, – du besoin médical non couvert dans le SAG, <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la prise d'un traitement concomitant du prurit hors AMM chez plus de 80% des patients inclus, dans les deux groupes et tout au long de l'étude ICONIC, – l'absence de données dans la population adulte (> 18 ans), – l'absence de données robustes de qualité de vie, dans une maladie entraînant une dégradation importante de cette dernière pour les patients et leur entourage, en lien avec le prurit caractéristique de ce syndrome, <p>la Commission considère que LIVMARLI (maralixibat) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille à partir de l'âge de 2 mois.</p>
ISP	LIVMARLI (maralixibat) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>LIVMARLI (maralixibat) est un traitement de première intention du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) à partir de l'âge de 2 mois.</p> <p>La Commission recommande que la prescription initiale hospitalière de LIVMARLI (maralixibat) et le suivi soient réalisés par un Centre de Référence ou de Compétences de la maladie.</p>
Population cible	La population cible de LIVMARLI (maralixibat) est comprise entre 90 et 180 patients.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Indication	5
3. Posologie	5
4. Besoin médical	6
5. Comparateurs cliniquement pertinents	7
5.1 Médicaments	7
5.2 Comparateurs non médicamenteux	8
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	8
7. Analyse des données disponibles	9
7.1 Efficacité	10
7.2 Qualité de vie	20
7.3 Tolérance	20
7.4 Données d'utilisation	25
7.5 Résumé & discussion	26
7.6 Programme d'études	29
8. Place dans la stratégie thérapeutique	30
9. Conclusions de la Commission	31
9.1 Service Médical Rendu	31
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	32
9.3 Population cible	32
10. Autres Recommandations de la Commission	33
11. Informations administratives et réglementaires	33

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 – Février 2023

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de LIVMARLI (maralixibat) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) à partir de l'âge de 2 mois.

Le maralixibat est un inhibiteur sélectif, puissant et réversible du transporteur iléal des acides biliaries (IBAT), faisant l'objet d'une absorption minime. Il agit localement, dans la section distale de l'iléon, en réduisant la recapture des acides biliaries et en augmentant la clairance des acides biliaries par le biais du côlon, diminuant ainsi la concentration des acides biliaries dans le sérum.

LIVMARLI (maralixibat) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) sous circonstances exceptionnelles le 9 décembre 2022 dans l'indication faisant l'objet de la présente demande.

Une autorisation d'accès précoce (AAP) post-AMM a été conjointement sollicitée par le laboratoire dans la même indication. Son évaluation par la Commission est en cours.

Ce médicament a fait l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation nominatives (ATUn) depuis le 21 janvier 2021, devenues autorisations d'accès compassionnels (AAC) depuis le 1^{er} juillet 2021. Selon le laboratoire, en date du 15 décembre 2022, 31 patients atteints de SAG ont été traités par LIVMARLI (maralixibat) dans le cadre d'un accès dérogatoire (ATUn et AAC).

LIVMARLI (maralixibat) a obtenu le statut de médicament orphelin le 12 décembre 2022 dans le traitement du SAG et fait l'objet d'un plan d'investigation pédiatrique (PIP).

2. Indication

« LIVMARLI (maralixibat) est indiqué pour le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille à partir de l'âge de 2 mois. »

3. Posologie

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

Posologie

La dose cible recommandée est de 380 microgrammes/kg une fois par jour. La dose initiale est de 190 microgrammes/kg une fois par jour et la dose devra être augmentée à 380 microgrammes/kg une fois par jour au bout d'une semaine. [...]. Si le traitement est mal toléré, une réduction de la dose de 380 microgrammes/kg/jour à 190 microgrammes/kg/jour ou une interruption du traitement peuvent être envisagées. La dose quotidienne maximale recommandée pour les patients pesant plus de 70 kg est de 3 mL (28,5 mg).

[...]

Le recours à un autre traitement devra être envisagé si la réponse clinique adéquate n'est pas obtenue chez le patient après 3 mois de traitement quotidien continu par le maralixibat.

[...]

Populations particulières

Insuffisance rénale

Le maralixibat n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse. Cependant, les concentrations plasmatiques étant minimales et l'excrétion rénale étant négligeable, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Le maralixibat n'a pas été suffisamment étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Compte tenu de son absorption minimale, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Une étroite surveillance est toutefois conseillée chez les patients présentant une insuffisance hépatique terminale ou en cas de décompensation hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de LIVMARLI chez les enfants âgés de moins de 2 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

LIVMARLI doit être administré par voie orale par un aidant ou par le patient à l'aide d'une seringue pour administration orale, avant un repas (au plus dans les 30 minutes précédentes) ou au cours d'un repas, le matin. »

4. Besoin médical

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Un diagnostic de SAG est posé généralement sur la base d'une histologie hépatique montrant une paucité des voies biliaires, d'un génotypage et doit répondre à au moins 3 des critères principaux suivants : cholestase chronique, traits caractéristiques du visage (front bombé, petit menton pointu, hypertélorisme), anomalies ophtalmiques, atteintes squelettiques, anomalies cardiovasculaires, anomalies rénales et anomalies vasculaires^{6,7,8}. Une analyse génétique confirme le diagnostic. Le diagnostic du SAG survient généralement au cours de la première année de vie, l'âge au moment de la présentation clinique allant de moins de 3 mois à 10 ans⁵.

La survie sans greffe du foie chez les patients atteints du SAG varie de 24 à 41 % à l'âge de 18,5 ans^{5,4}.

Le taux de mortalité du SAG varie de 17 à 26%^{9,10}. L'espérance de vie estimée à 20 ans est de 75 % pour les patients atteints du SAG, de 80 % pour les patients atteints du SAG qui ne nécessitent pas de transplantation hépatique et de 60 % pour les patients atteints du SAG qui nécessitent une transplantation hépatique¹⁰. Pour les patients atteints du SAG qui ont eu une transplantation hépatique, le taux de survie à 1 an estimé est de 87 %⁵.

L'incidence du SAG est estimée entre 1 naissance sur 30 000 et 1 naissance sur 70 000^{11,12}. Cependant, en raison de la nature phénotypique variable du SAG, il est probable que cette pathologie soit sous-diagnostiquée ou mal diagnostiquée.

Il n'existe à ce jour aucun traitement ayant une AMM ou recommandé dans la prise en charge du SAG. La prise en charge actuelle est multidisciplinaire, uniquement symptomatique et repose entre autres sur l'utilisation de traitements médicamenteux utilisés hors-AMM (cf. paragraphe 5.1).

Le besoin médical est actuellement non couvert dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du SAG à partir de l'âge de 2 mois.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de LIVMARLI (maralixibat) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du SAG à partir de l'âge de 2 mois.

5.1 Médicaments

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

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

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

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

⁹ Alagille D, et al. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr*. 1987 Feb;110(2):195-200. doi: 10.1016/s0022-3476(87)80153-1. PMID: 3806290.

¹⁰ Emerick KM, et al. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology*. 1999 Mar;29(3):822-9. doi: 10.1002/hep.510290331. PMID: 10051485.

¹¹ Ayoub MD, Kamath M. Alagille Syndrome: Diagnostic Challenges and Advances in Management. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Nov 6;10(11):907. doi: 10.3390/diagnostics10110907. PMID: 33172025; PMCID: PMC7694636..

¹² Leonard LD, et al. Clinical utility gene card for: Alagille syndrome (ALGS). *Eur J Hum Genet*. 2014;22(3).

L'acide ursodésoxycholique, la rifampicine et la naltrexone sont utilisés hors AMM pour le traitement du prurit. Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou en association en cas de prurit difficile à traiter¹³. L'efficacité limitée des traitements utilisés hors AMM est mise en évidence par le fait que le prurit réfractaire est une des causes du recours à la transplantation hépatique pour le SAG^{5, 4}. De plus, leur profil de tolérance limite leur utilisation, notamment en pédiatrie.

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

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

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Un régime hypercalorique riche en maltose dextrine et triglycérides à chaînes moyennes peut être mis en place. Des compléments alimentaires et des vitamines liposolubles sont utilisés pour prévenir ou corriger les carences vitaminiques³.

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

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

Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication de l'AMM évaluée.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

LIVMARLI (maralixibat) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 29 septembre 2021, dans l'indication suivante : « *treatment of cholestatic pruritus in patients with Alagille syndrome (ALGS) 1 year of age and older* ».

→ Prise en charge

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

¹³ Kronsten V, Fitzpatrick E, Baker A. Management of cholestatic pruritus in paediatric patients with alagille syndrome: the King's College Hospital experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013 Aug;57(2):149-54. doi: 10.1097/MPG.0b013e318297e384. PMID: 23619030.

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non, à venir	AMM
Allemagne	En cours	
Pays-Bas	Non, à venir	
Belgique	Non, à venir	
Espagne	Non, à venir	
Italie	En cours	

7. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription de LIVMARLI (maralixibat) repose sur 6 études cliniques réalisées chez des patients pédiatriques¹⁴ atteints de SAG :

- **Agés de 12 mois à 18 ans¹⁴ :**
 - Une étude de phase II (étude ICONIC ou LUM001-304) évaluant la sécurité et l'efficacité du maralixibat, comprenant une période contrôlée versus placebo randomisée, en double aveugle, pendant 4 semaines, suivie d'une période d'extension en ouvert de 204 semaines,
 - Quatre études réalisées à une posologie hors AMM, dont seules les données de tolérance sont présentées (cf. rubrique 7.3 Tolérance du présent avis) :
 - Une étude de phase II (étude ITCH ou LUM001-301), contrôlée versus placebo de 13 semaines et son extension IMAGINE II (LUM001-305) en ouvert à long terme, réalisées avec une posologie du maralixibat hors AMM (70, 140 ou 280 µg/kg/jour),
 - Une étude de phase II IMAGO (LUM001-302), contrôlée versus placebo et son extension IMAGINE (LUM001-303) en ouvert à long terme, réalisées avec une posologie du maralixibat hors AMM (70, 140 ou 280 µg/kg/jour).
- **Agés de moins de 12 mois :**
 - Une étude de phase II (étude MRX-801 ou RISE) en ouvert de 13 semaines évaluant la tolérance et l'efficacité du maralixibat. Seuls les résultats intermédiaires de cette étude sont disponibles et présentés dans le présent avis.

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

Des informations parcellaires issues de l'ATUn figurent au paragraphe « 7.4 Données d'utilisation » du présent avis.

¹⁴ L'une des études (ICONIC) pouvait inclure des patients âgés de 18 ans, mais aucun n'a été inclus.

7.1 Efficacité

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

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

Cette étude a inclus des patients âgés de 12 mois à 18 ans inclus :

- avec un diagnostic de SAG,
- avec au moins un des signes de cholestase suivants :
 - taux d'acides biliaires sériques totaux et GGT > 3 x limite supérieure normale (LSN) pour l'âge,
 - bilirubine conjuguée > 1 mg/dL,
 - carence en vitamines liposolubles inexplicable,
 - prurit intraitable explicable uniquement par une maladie hépatique,
- un score quotidien moyen au questionnaire *Itch Reported Outcome* (ItchRO)¹⁵ > 2 pendant 2 semaines consécutives lors de la période de sélection.

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

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

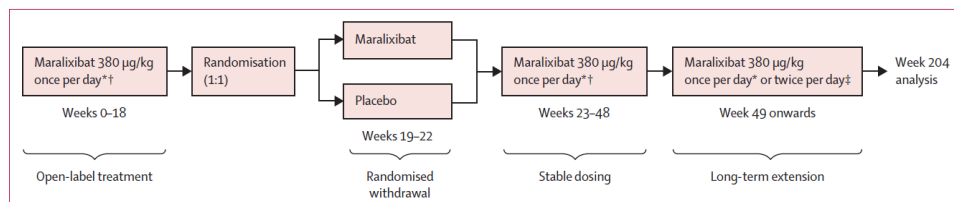


Figure 1. Schéma de l'étude ICONIC

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

- la période de titration en ouvert de 18 semaines, comprenant une période d'escalade de dose de 6 semaines jusqu'à la dose de 400 µg/kg/jour de maralixibat¹⁶, suivie d'une période à dose stable de 12 semaines à la dose de 400 µg/kg/jour de maralixibat (ou la dose maximale tolérée inférieure à la dose de 400 µg/kg/jour),

¹⁵ Le questionnaire *Itch Reported Outcome* (ItchRO) est un outil permettant d'évaluer les démangeaisons par les aidants et les patients eux-mêmes, 2 fois par jour (matin et soir). Chaque évaluation est scorée de 0 (absence de démangeaison) à 4 (démangeaison sévère). Le score le plus élevé entre les deux évaluations est retenu et représente le score quotidien, défini comme la mesure des pires démangeaisons au cours des dernières 24 heures. Les enfants âgés de 9 ans et plus remplissent le questionnaire seuls et les enfants âgés de 5 à 8 ans, le remplissent à l'aide d'un soignant, si besoin.

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

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

Les périodes de suivi comprenaient :

- une période de suivi en ouvert à long terme de 52 semaines, facultative, au cours de laquelle les patients recevaient jusqu'à 400 µg/kg/jour de maralixibat (ou la dose maximale tolérée inférieure à la dose de 400 µg/kg/jour).
- les patients pouvaient ensuite être inclus dans une seconde étude de suivi en ouvert à la même dose que celle de l'étude principale ou recevaient jusqu'à 800 µg/kg/jour de maralixibat, administré en 2 doses quotidiennes, s'ils étaient éligibles¹⁷.

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

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

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

Effectifs

Population totale

Au total, 31 patients ont été inclus dans la phase de titration en ouvert et 29 patients ont été randomisés dans la phase de traitement en double aveugle, dont 13 patients dans le groupe maralixibat et 16 patients dans le groupe placebo. Parmi eux, 14 (45,2%) patients ont terminé l'étude et 3 (9,7%) patients ont eu de réduction de dose (cf. Tableau 1. ci-dessous). La population en ITTm comprenait 15 patients : 5 dans le groupe maralixibat et 10 patients dans le groupe placebo.

¹⁷ L'éligibilité à une dose de 800 µg/kg/jour était basée sur le taux d'acides biliaires sériques et le score ItchRO.

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

Tableau 1. Effectifs de la population totale - étude ICONIC

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

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

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

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

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

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

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

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

¹⁹ La population ITT est représentée par l'ensemble des patients inclus dans l'étude et ayant reçu au moins une dose du traitement d'étude.

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

	Période de titration en ouvert (semaines 1 à 18)	Période randomisée en double-aveugle (semaines 19 à 22)			Période de traitement en ouvert (semaines 22 à 48)	Période d'extension (> semaine 48)
	Maralixibat (N=31)	Groupe maralixibat (N=13)	Groupe placebo (N=16)	placebo	Maralixibat (N=29)	Maralixibat (N=23)

Caractéristiques démographiques

Age (ET), ans	5,4 (4,3)	5,5 (5,0)	5,8 (3,8)		5,7 (4,3)	6,2 (4,3)
Sexe masculin, n (%)	19 (61,3)	9 (69,2)	10 (62,5)		19 (65,5)	14 (60,9)
z-score de la taille (ET)	-1,67 (1,34)	-1,54 (1,26)	-1,84 (1,48)		-1,70 (1,37)	-1,68 (1,40)
z-score du poids (ET)	-1,70 (1,18)	-1,70 (1,33)	-1,60 (0,98)		-1,64 (1,13)	-1,46 (0,95)

Antécédents familiaux et de la maladie

Antécédents familiaux SAG, n (%)	8 (25,8)	1 (7,7)	7 (43,8)		8 (27,6)	8 (34,8)
Paucité, n (%)	18 (58,1)	4 (30,8)	12 (75,0)		16 (55,2)	12 (52,2)
Délai médian depuis le diagnostic (mois)	58,0	44,0	60,5		60,0	61,0

Traitements antérieurs

Traitement du prurit, n (%)						
Aucun médicament	3 (9,7)	1 (7,7)	2 (12,5)		3 (10,3)	3 (13,0)
1 médicament	6 (19,4)	2 (15,4)	3 (18,8)		5 (17,2)	5 (21,7)
2 médicaments	13 (41,9)	7 (53,8)	6 (37,5)		13 (44,8)	9 (39,1)
3 médicaments et plus	9 (29,0)	3 (23,1)	5 (31,3)		8 (27,6)	6 (26,1)
Médicaments utilisés pour traiter le prurit, n (%)						
Acide ursodésoxycholique	25 (80,6)	10 (76,9)	13 (81,3)		23 (79,3)	17 (73,9)
Rifampicine	23 (74,2)	10 (76,9)	12 (75,0)		22 (75,9)	18 (78,3)
Phénobarbital	4 (12,9)	3 (23,1)	0		3 (10,3)	1 (4,3)
Sertraline	1 (3,2)	0	1 (6,3)		1 (3,4)	1 (4,3)
Naltrexone	1 (3,2)	1 (7,7)	0		1 (3,4)	1 (4,3)

Caractéristiques de la maladie

Score de sévérité ItchRO (ET)	2,90 (0,55)	2,88 (0,54)	2,93 (0,56)		2,91 (0,54)	2,90 (0,51)
Score de fréquence ItchRO (ET)	3,00 (0,60)	3,05 (0,61)	3,00 (0,52)		3,02 (0,55)	3,03 (0,55)
Score Clinician Scratch Scale ²⁰ (ET)	3,3 (0,9)	3,0 (1,1)	3,5 (0,7)		3,3 (0,9)	3,3 (0,9)

²⁰ L'échelle *Clinician Scratch Scale* est basée sur les observations faites par le clinicien du grattage ou des preuves cliniques du grattage. Elle est scorée de 0 (absence) à 4 (mutilations, hémorragies et cicatrices évidentes).

	Période de titration en ouvert (semaines 1 à 18)	Période randomisée en double-aveugle (semaines 19 à 22)		Période de traitement en ouvert (semaines 22 à 48)	Période d'extension (> semaine 48)
	Maralixibat (N=31)	Groupe maralixibat (N=13)	Groupe placebo (N=16)	Maralixibat (N=29)	Maralixibat (N=23)

Bilan biologique

Acides biliaires sériques, $\mu\text{mol/L}$ (ET)	283,4 (210,6)	318,0 (233,7)	249,6 (196,8)	280,2 (213,0)	246,9 (203,3)
PAL, U/L (ET)	601,3 (274,8)	637,5 (386,0)	585,1 (169,2)	608,6 (282,7)	560,3 (178,2)
ALAT, U/L (ET)	181,0 (108,6)	217,8 (150,0)	147,0 (54,6)	178,7 (111,9)	182,6 (123,5)
ASAT, U/L (ET)	167,7 (75,9)	172,4 (76,1)	146,8 (61,3)	158,2 (68,3)	155,7 (72,4)
GGT, U/L (ET)	508,4 (389,6)	613,9 (482,5)	404,0 (300,2)	498,1 (399,2)	408,6 (278,7)
Bilirubine totale, mg/dL (ET)	6,1 (5,8)	6,5 (6,6)	4,8 (4,3)	5,6 (5,4)	4,1 (3,4)

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

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

	Période de titration en ouvert (semaines 1 à 18)	Période randomisée en double-aveugle (semaines 19 à 22)		Période de traitement en ouvert (semaines 22 à 48)	Période d'extension (> semaine 48)
	Maralixibat (N=31)	Groupe maralixibat (N=13)	Groupe placebo (N=16)	Maralixibat (N=29)	Maralixibat (N=23)

Nombre de patients avec traitement concomitant du prurit, n (%)

Nombre de patients, n (%)	28 (90,3)	12 (92,3)	14 (87,5)	25 (86,2)	19 (82,6)
---------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

Médicaments utilisés pour traiter le prurit, n (%)

Aspartate d'ornithine	1 (3,2)	0	1 (6,3)	1 (3,4)	0
Acide ursodésoxycholique	25 (80,6)	10 (76,9)	13 (81,3)	23 (79,3)	16 (69,6)
Rifampicine	23 (74,2)	10 (76,9)	11 (68,8)	21 (72,4)	16 (69,6)
Phénobarbital	4 (12,9)	3 (23,1)	0	3 (10,3)	1 (4,3)
Antihistaminique systémique	4 (12,9)	3 (23,1)	4 (25,0)	6 (20,7)	9 (39,1)
Naltrexone	1 (3,2)	1 (7,7)	0	2 (6,9)	2 (8,7)
Sertraline	1 (3,2)	0	1 (6,3)	1 (3,4)	1 (4,3)

Population de patients répondeurs

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

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

A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de $6,6 \pm 4,2$ ans (min – max : 1-15 ans) et 66,7% (10/15) étaient des hommes. Le z-score de la taille était de $-1,26 \pm 1,05$ et le z-score du poids de $-1,29 \pm 0,85$.

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

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

Les scores moyen ItchRO de sévérité et de fréquence évalués par les aidants étaient respectivement de $2,93 \pm 0,53$ et de $3,01 \pm 0,66$. Le score moyen de grattage évalué par le clinicien était de $3,1 \pm 1,0$, correspondant à des abrasions évidentes.

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

Résultat sur le critère de jugement principal (population mITT)

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

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

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

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

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

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

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

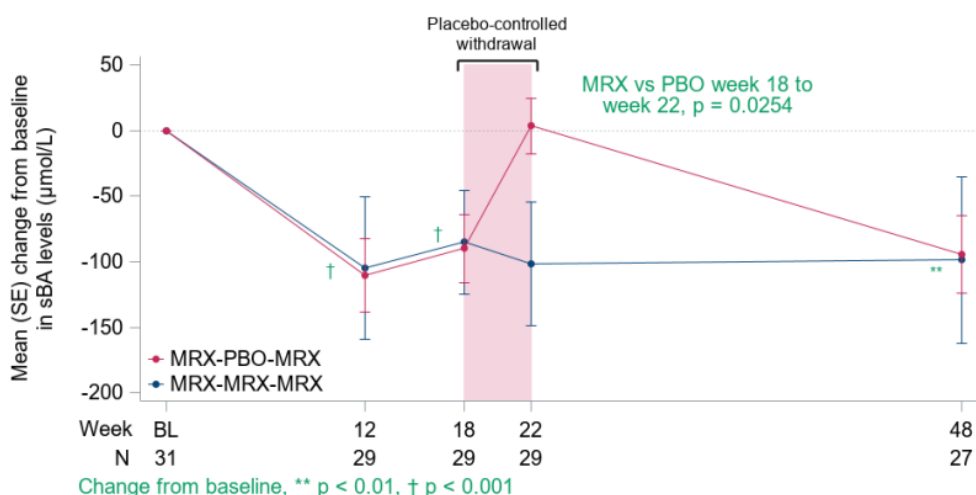


Figure 2. Variation moyenne du taux d'acides biliaires sériques jusqu'à la semaine 48 - étude ICONIC (population ITT)

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

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

	Score ItchRO moyen (ET)		Résultats			
	Groupe maralixibat (N=13)	Groupe placebo (N=16)	Groupe maralixibat (N=13)		Groupe placebo (N=16)	
			Variation (ET)	IC95%	Variation (ET)	IC95%
Evalué par l'aidant						
Inclusion	3,14 (0,42)	3,10 (0,52)	-		-	
Semaine 18 <i>Inclusion-S18</i>	1,50 (0,87)	1,28 (0,93)	-1,64	[-2,25 ; -1,03]	-1,82	[-2,31 ; -1,32]
Semaine 22 <i>S18-S22</i>	1,66 (1,07)	3,06 (0,81)	+0,15	[-0,28 ; 0,59]	+1,78	[-1,22 ; 2,35]
Evalué par le patient						
Inclusion	2,91 (0,54)	3,08 (0,64)	-		-	
Semaine 18 <i>Inclusion-S18</i>	0,94 (0,69)	0,94 (0,92)	-1,97	[-2,89 ; -1,06]	-2,14	[-2,99 ; -1,30]
Semaine 22 <i>S18-S22</i>	0,80 (0,55)	2,91 (0,89)	-0,14	[-1,34 ; -1,05]	+1,97	[-1,02 ; 2,92]

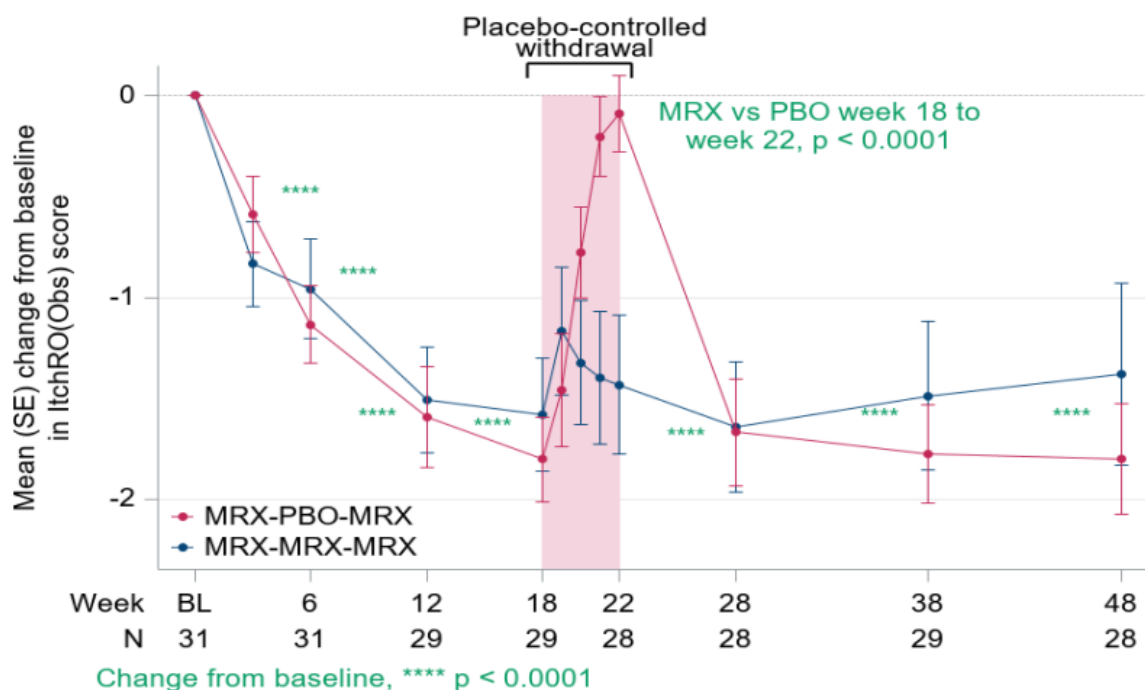


Figure 3. Variation du score ItchRO évalué par les aidants entre l'inclusion et la semaine 48 – étude ICONIC (population ITT)

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

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

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

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

Il s'agit d'une étude de phase II en ouvert, multicentrique dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et la sécurité d'emploi du maralixibat chez les enfants âgés de moins de 12 mois et atteints de SAG.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être âgés de moins de 12 mois, avoir un diagnostic de SAG avec des signes de cholestase identiques à ceux de l'étude ICONIC (excepté le taux d'acides

biliaires sériques totaux > 2 fois la LSN), un poids corporel $\geq 2,5$ kg et un âge gestationnel à la naissance ≥ 36 semaines.

L'étude comportait 3 périodes :

- une période de sélection jusqu'à 4 semaines,
 - une période de traitement avec
 - une phase d'escalade de dose de 6 semaines,
 - suivie d'une phase de traitement à dose stable de 7 semaines, au cours de laquelle les patients recevaient jusqu'à 400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ de maralixibat (ou la dose maximale tolérée inférieure à la dose de 400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$).
- Au cours de la période de traitement, les patients recevaient du maralixibat, en addition au traitement standard.
- une période de suivi à long terme.

A la date de cut-off (04/05/2022), 8 patients atteints du SAG ont été inclus dans l'étude, 7 (87,5%) patients ont terminé la période de traitement et 5 (62,5%) patients sont entrés dans la phase de suivi à long terme.

A l'inclusion, l'âge médian (min-max) des patients était de 7,0 mois (2-10 mois). La majorité (87,5%) des patients était des garçons. Le z-score du poids moyen (ET) était de -2,53 (1,55) et le z-score de la taille moyen (ET) de -2,64 (1,59). Le taux moyen d'acides biliaires sériques totaux était de 347,6 (275,1) $\mu\text{mol}/\text{L}$ et de bilirubine totale de 161,12 (104,87) $\mu\text{mol}/\text{L}$. Le score moyen de grattage mesuré par le clinicien (ET) était de 2,06 (1,32) (min-max : 0-4).

Les résultats d'efficacité sont présentés à titre indicatif. Après traitement par maralixibat, à la semaine 13 :

- la variation moyenne (ET) du taux d'acides biliaires sériques totaux par rapport à l'inclusion était de -88,91 (113,35) $\mu\text{mol}/\text{L}$,
- la variation moyenne (ET) du score CSS mesuré par le clinicien par rapport à l'inclusion était de -0,2 (1,9).

7.1.3 Etude de comparaison indirecte versus une cohorte historique d'évolution naturelle

Une comparaison a été réalisée, par une équipe académique indépendante, entre la cohorte maralixibat regroupant des patients avec SAG issus des études cliniques sur le maralixibat (N=84 patients) et une cohorte externe historique d'évolution naturelle du registre *Global ALagille Alliance* (GALA) (N= + de 1400 patients). L'objectif de cette comparaison était d'évaluer l'efficacité à long terme du maralixibat en termes de survie sans événement chez des patients atteints de SAG traités par rapport à des patients issus de la cohorte historique.

Les données du groupe maralixibat sont des données agrégées de trois études (études LUM001-303, LUM001-304 et LUM001-305) ayant évalué le maralixibat (à des doses de 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ à 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ une ou deux fois par jour), elles ont été utilisées en date du 31 mars 2021 et regroupent 84 patients.

Les données du groupe contrôle sont issues de la base (REDCap) GALA, de l'université de Toronto, regroupant plus de 1400 malades avec pathologie hépatique pédiatrique, dont l'objectif est l'analyse de l'histoire naturelle du SAG. Le groupe contrôle a été sélectionné sur la base des critères d'inclusion et d'exclusion clés des études cliniques sur le maralixibat dans les mêmes régions et regroupe 469 patients.

Le critère de jugement principal composite était défini par le délai de premier événement clinique (EFS), correspondant à une transplantation hépatique, une dérivation biliaire, une décompensation

hépatique (hémorragie variqueuse, ascite nécessitant un traitement) ou un décès, sur une période de 6 ans. Une analyse de sensibilité a inclus en sus les hépatocarcinomes dans les événements. Une analyse *post hoc* de la survie sans transplantation est également rapportée.

La comparaison a utilisé un modèle de Cox avec ajustement sur les covariables « potentiellement déséquilibrées » (âge, sexe, bilirubine, et ALAT sur l'analyse principale). Seules les données manquantes sur le suivi sont évoquées, avec censure. Des analyses utilisant une pondération inverse par score de propension sont également présentées.

Les caractéristiques démographiques des patients de chaque cohorte sont décrites dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6. Caractéristiques démographiques des patients de l'étude GALA

	Cohorte maralixibat N=84	Cohorte GALA N=469	p-value
Age médian, ans	5,6	4,3	0,078
Sexe masculin, n (%)	49 (58,3)	274 (58,4)	0,988
Mutation, n (%)			0,55
JAGGED1	81 (97,6)	330 (95,1)	
NOTCH2	2 (2,4)	17 (4,9)	
Autre/Inconnue	1 (0,2)	37 (9,6)	
Biologie hépatique, médiane			
Bilirubine totale (mg/dL)	3,15	1,99	0,392
GGT (log10xLSN)	1,25	1,24	0,582
ALAT (U/L)	145	130	0,119
Taux d'acides biliaires sériques, médiane (µmol/L)	200	125	0,003

Le nombre de premier événement clinique correspondant à une transplantation hépatique, une dérivation biliaire, une décompensation hépatique, est décrit dans le tableau 7 ci-après.

Tableau 7. Premier événement clinique - étude GALA

	Cohorte maralixibat N=84	Cohorte GALA N=469
Nombre d'événements	21	163
Transplantation hépatique	20	110
Dérivation biliaire	4	33 ^a
Décompensation hépatique	3	5
Décès	4 ^b	15

^a comprend un patient avec un événement de la procédure Kasai.

^b les informations sur les décès ont été recueillies dans les registres publics (les décès sont survenus à 2, 7, 9 mois et 3,5 ans après l'arrêt de l'étude) ; aucune autre information n'était disponible.

Dans l'analyse principale, la survie sans événement était significativement plus élevée dans la cohorte maralixibat par rapport au groupe témoin GALA (HR=0,31 ; IC95% [0,19 ; 0,49], $p < 0,0001$). La majorité des événements répertoriés étaient des transplantations hépatiques.

Cette comparaison indirecte comporte des limites qui ne permettent pas de prendre en compte ses résultats, à savoir :

- Les différences initiales entre les groupes sont mal rapportées (avec pour les quantifier, un seuil de *standardized mean difference* (SMD) élevé, et une préférence sur la conclusion des tests d'hypothèses, alors que la puissance de ces tests est faible compte-tenu de la taille des échantillons), et prises en compte par un ajustement ; celui-ci fournit une estimation conditionnelle de l'effet du traitement (« à niveau égal des covariables »), ce qui conduit à une extrapolation pour les valeurs de covariables pour lesquelles il n'y a pas de recouvrement entre les groupes,
- Le choix du « temps zéro » dans le calcul des délais d'événement est primordial dans ces comparaisons indirectes, source potentielle de l'introduction d'un biais d'immortalité (visible dans l'analyse de la survie sans transplantation) ; l'une des analyses de sensibilité à ce choix conduit à la disparition de la signification du bénéfice thérapeutique,
- Les pondérations par score de propension sont très mal décrites, tant dans le choix des modèles de score que dans la vérification des hypothèses sous-jacentes (support commun, groupes échangeables).

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études cliniques dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire générique PedsQL²¹. La qualité de vie ayant été un critère exploratoire dans les études, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues d'études cliniques

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

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

Tableau 8. Incidence des événements indésirables - étude ICONIC (population de tolérance)

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

EI : événement indésirable

²¹ Le questionnaire Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) est un outil générique évaluant la qualité de vie des patients pédiatriques, enfants ou adolescents.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Au total, 88,0% (22/25) des patients du groupe maralixibat et 100% (12/12) des patients du groupe placebo ont rapporté au moins un EI au cours de l'étude. Les EI les plus fréquents (≥ 2 patients) dans le groupe maralixibat ont été la diarrhée (32,0%), la fièvre et la toux (24,0% chacun) et les douleurs

abdominales (16,0%). Les vomissements étaient plus fréquents dans le groupe maralixibat que dans le groupe placebo (12,0% versus 8,3%), ainsi que la toux (24,0% versus 0%), les rhinopharyngites et les céphalées (12,0% versus 0%), les otites et l'augmentation des ALAT, GGT et INR (8,0% versus 0%).

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

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

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

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

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

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

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

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

Des EI d'intérêt particulier ont été identifiés :

- Diarrhée : 41,2% (14/34) des patients ont eu au moins un événement gastro-intestinal, dont 13 patients (38,2%) un épisode de diarrhée et 1 (2,9%) patient une gastroentérite. Aucune modification de dose n'a été nécessaire.
- Elévation des transaminases qui a concerné 29,4% (10/34) des patients, dont 8 (23,5%) patients une élévation des ALAT et ASAT et 2 (5,9%) patients une élévation des ALAT uniquement. Un patient a eu recours à un traitement et 4 autres ont interrompu ou arrêté définitivement le traitement par maralixibat.
- Déficit vitaminique qui a concerné 64,7% (22/34) des patients entraînant épitaxis (23,5%), augmentation de l'INR (20,6%) et déficit en vitamine D (14,7%).
- Augmentation de la bilirubine qui a concerné un patient (2,9%) ayant eu 2 augmentations de la bilirubine considérées comme liées au traitement de l'étude et n'ayant pas nécessité de modification de dose pour l'une et l'arrêt du traitement pour l'autre.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Des EI d'intérêt particulier ont été identifiés :

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

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

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

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

Au total, 19 patients ont été inclus dans l'étude d'extension, dont 14 patients précédemment traités par maralixibat au cours de l'étude IMAGO et 5 patients précédemment traités par placebo, correspondant à la population de tolérance définie par l'ensemble des patients ayant reçu une dose de traitement de l'étude.

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

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

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

Des EI d'intérêt particulier ont été identifiés :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de LIVMARLI (maralixibat) (version 0.9 du 12 octobre 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Hépatotoxicité
Informations manquantes	Potentiel cancérigène

7.3.3 Données issues des PSUR

Sans objet.

7.3.4 Données issues du RCP

D'après la rubrique « 4.8. Effets indésirables » :

« Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment chez les patients âgés de plus de 12 mois (N = 86) atteints du syndrome d'Alagille qui ont été traités par le maralixibat au cours des essais cliniques sur une période de 5 ans est la diarrhée (36,0 %), suivie par les douleurs abdominales (29,1 %). Chez les patients âgés de moins de 12 mois (N = 8), les effets indésirables les plus fréquents ont été également

la diarrhée et les douleurs abdominales, comme chez les enfants plus âgés atteints du syndrome d'Alagille. Sur l'ensemble du programme d'évaluation dans le cadre du syndrome d'Alagille, aucun des cas signalés de diarrhée ou de douleurs abdominales n'a été grave.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le profil de sécurité du maralixibat a été établi sur la base de l'analyse groupée des données issues de 5 études cliniques menées chez des patients âgés de 1 à 17 ans (âge médian : 5 ans) et atteints du syndrome d'Alagille (N = 86). La durée d'exposition médiane était de 2,5 ans (intervalle : 1 jour à 5,5 ans). Le tableau 2 présente les effets indésirables rapportés d'après cette analyse groupée.

Les effets indésirables survenus chez les patients traités par le maralixibat pour le syndrome d'Alagille sont présentés ci-dessous par classe de système d'organe MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau. Effets indésirables rapportés chez les patients atteints du syndrome d'Alagille

Classe de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée
		Douleurs abdominales

Description de certains effets indésirables

Tous les cas de diarrhée signalés ont été de sévérité légère à modérée ; un épisode sévère de douleurs abdominales a été rapporté chez 1 patient. Dans la majorité des cas, la diarrhée et les douleurs abdominales sont apparues au cours du premier mois de traitement. La durée médiane des épisodes de diarrhée et de douleurs abdominales a été respectivement de 2 jours et 1 jour. Aucune relation dose-effet n'a été observée s'agissant de l'incidence de la diarrhée. Une suspension du traitement ou une réduction de la dose en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux a eu lieu chez 4 patients (4,7 %). Ces suspensions de traitement et réductions de dose ont conduit à une amélioration ou une résolution des effets indésirables. Aucun patient n'a arrêté le traitement par LIVMARLI en raison de ces effets indésirables.

Si la diarrhée et/ou les douleurs abdominales persistent et qu'aucune autre étiologie n'est identifiée, une réduction de la dose ou une suspension du traitement devront être envisagées. La déshydratation doit être surveillée et rapidement traitée, le cas échéant. Si l'administration de LIVMARLI est suspendue, le traitement peut être redémarré à la dose tolérée une fois que la diarrhée ou les douleurs abdominales se sont améliorées (voir rubrique 4.2 du RCP).

[...] ».

7.4 Données d'utilisation

A la date de dépôt du dossier (15 décembre 2021), 31 des ATUn devenues AAC ont été accordées par l'ANSM depuis le 26 janvier 2021.

Les demandes concernaient uniquement des enfants, âgés en moyenne de 6,4 ans (min-max : 1 – 16 ans) et pesant en moyenne 20,5 kg (médiane : 17 kg). On ne dispose pas de données cliniques d'efficacité ou de tolérance sur ces patients.

7.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de LIVMARLI (maralixibat) repose sur 6 études cliniques réalisées chez des patients pédiatriques¹⁴ atteints de SAG :

- Agés de 12 mois à 18 ans¹⁴ :
 - Une étude de phase II (étude ICONIC ou LUM001-304) 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,
 - Quatre études réalisées à une posologie hors AMM chez des patients pédiatriques, dont seules les données de tolérance sont présentées (cf. rubrique 7.3 Tolérance du présent avis) :
 - Une étude de phase II (étude ITCH ou LUM001-301), contrôlée versus placebo de 13 semaines et son extension IMAGINE II (LUM001-305) en ouvert à long terme, réalisées avec une posologie du maralixibat hors AMM (70, 140 ou 280 µg/kg/jour),
 - Une étude de phase II IMAGO (LUM001-302), contrôlée versus placebo et son extension IMAGINE (LUM001-303) en ouvert à long terme, réalisées avec une posologie du maralixibat hors AMM (70, 140 ou 280 µg/kg/jour).
- Agés de moins de 12 mois :
 - Une étude de phase II (étude MRX-801 ou RISE) en ouvert de 13 semaines évaluant la tolérance et l'efficacité du maralixibat, dont seuls des résultats intermédiaires sont disponibles.

Une comparaison indirecte de la survie sans événement à 6 ans des patients traités par maralixibat par rapport à un groupe témoin issu d'une cohorte historique de suivi de l'évolution naturelle de la maladie, ainsi que les données parcellaires de l'ATUn/AAC ont également été versées au dossier.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude principale (ICONIC ou LUM001-304) de phase II, multicentrique, comprenant une phase de titration de 18 semaines, suivie d'une période contrôlée versus placebo pendant 4 semaines (avec interruption du traitement dans le groupe placebo) randomisée en double-aveugle, puis d'une période d'extension en ouvert jusqu'à 204 semaines avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité du maralixibat chez des patients pédiatriques âgés de 12 mois à 18 ans inclus atteint de SAG.

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

Trente et un 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.

A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de $5,4 \pm 4,3$ ans (min – max : 1-15 ans) et le délai médian depuis le diagnostic de la maladie était de 58,0 mois. Les taux moyens (ET) d'acides biliaires sériques étaient de 283,5 (210,6) µmol/L. La majorité des patients (70,9%) a reçu 2 traitements antérieurs ou plus du prurit, dont l'acide ursodésoxycholique (80,6%) et la rifampicine (74,2%).

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).

Il est à noter qu'au cours de l'étude, plus de 80% des patients a reçu un traitement concomitant hors AMM du prurit. Les résultats des critères de jugement secondaires exploratoires suggèrent une stabilisation de la variation moyenne du taux d'acides biliaires sériques à moyen terme (semaine 48), ainsi qu'une stabilisation du score ItchRO évalué par les aidants et les patients à court terme (semaine 22).

L'étude de phase II (étude MRX-801 ou RISE) en ouvert, multicentrique a évalué la tolérance et l'efficacité du maralixibat chez les enfants âgés de moins de 12 mois atteints de SAG.

A titre indicatif, les résultats d'efficacité étant exploratoires, il est suggéré, à la date de cut-off (04/05/2022), après 13 semaines de traitement par maralixibat par rapport à l'inclusion, une diminution moyenne (ET) du taux d'acides biliaires sériques totaux de 88,91 (113,35) $\mu\text{mol/L}$ et du score de prurit mesuré par le clinicien à l'aide du questionnaire *Clinician Scratch Scale* de -0,2 (1,9).

La comparaison indirecte avait pour objectif d'évaluer l'efficacité à long terme du maralixibat en termes de survie sans événement chez des patients atteints de SAG issue de la cohorte maralixibat (N=84 patients) par rapport à des patients issus de la cohorte historique d'évolution naturelle du registre GALA (N=469 patients). Le critère de jugement principal composite suggère une survie sans événement (défini par à une transplantation hépatique, une dérivation biliaire, une décompensation hépatique ou décès) plus élevée dans la cohorte maralixibat par rapport au groupe contrôle GALA (HR=0,31 ; IC95% [0,19 ; 0,49], $p<0,0001$). Les événements les plus fréquemment observés étant les transplantations hépatiques.

La qualité de vie évaluée à l'aide du questionnaire générique PedsQL était exploratoire dans l'ensemble des études fournies. De ce fait, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

→ Tolérance

Les EI les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par maralixibat âgés de 12 mois à moins de 18 ans étaient des troubles digestifs (diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales), des infections des voies respiratoires, des céphalées, de la fièvre et de la toux, des rhinopharyngites et des troubles des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, GGT, bilirubine, INR). Les EI observés chez les enfants âgés de moins de 12 mois étaient similaires à ceux observés chez les patients plus âgés.

Des EI d'intérêt particulier ont été observés pendant les études dont des diarrhées, des troubles liés à des carences vitaminiques (fatigue, épistaxis, hématochézie, augmentation de l'INR, retard de croissance et réduction de l'acuité visuelle, déficit en vitamine) et des troubles du bilan hépatique (augmentation des transaminases et de la bilirubine totale).

Parmi les EIG rapportés au cours des études, un seul événement a été considéré comme potentiellement lié au traitement de l'étude, à savoir une augmentation modérée de l'ALAT.

Aucun décès n'a été rapporté.

→ Discussion

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- La comparaison au placebo dans l'étude principale ICONIC a été faite uniquement dans le sous-groupe de patients sélectionnés comme étant répondeurs (définis par une réduction d'acides biliaires sériques ≥ 50 % entre l'inclusion et la semaine 12 ou la semaine 18) au cours la phase de titration, soit la moitié de l'effectif inclus inégalement répartis entre les 2 groupes avec 5/13 patients dans le groupe maralixibat versus 10/16 patients du groupe placebo, ce qui pourrait induire un biais de sélection et un déséquilibre entre les deux groupes de traitement,
- La durée de la période en double-aveugle contrôlée versus placebo dans l'étude principale ICONIC était de 4 semaines seulement, permettant uniquement d'évaluer l'efficacité du maralixibat à très court terme,
- L'évaluation au moyen de critères de jugement secondaires exploratoires de l'efficacité du maralixibat sur l'intensité du prurit ne permet pas d'apprécier la quantité d'effet du maralixibat sur ce critère de jugement cliniquement pertinent, mais suggère une efficacité sur l'intensité du prurit ; le critère de jugement principal était un critère de jugement biologique,
- Plus de 80% des patients inclus ont continué à recevoir des traitements du prurit utilisés hors AMM, tout au long de l'étude,
- Compte tenu du fait que l'efficacité sur la réduction du taux d'acides biliaires (critère de jugement principal biologique) a été évaluée uniquement sur un sous-groupe de patients sélectionnés comme étant répondeurs au maralixibat, lesquels représentaient la moitié des patients inclus dans l'étude inégalement répartis entre les 2 groupes, sur une courte période en double-aveugle versus placebo de 4 semaines, que le prurit, critère de jugement cliniquement pertinent, était un critère de jugement exploratoire, ces différents choix méthodologiques ne permettent pas d'apprécier la quantité d'effet du maralixibat.
- Les études ont inclus uniquement des patients pédiatriques et aucun patient adulte (âgé de plus de 18 ans).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact modeste de LIVMARLI (maralixibat) sur la morbidité. De plus, l'impact sur la mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, LIVMARLI (maralixibat) apporte une réponse partielle au besoin médical non couvert identifié.

Aucun impact sur l'organisation des soins n'a été démontré. Les résultats de la comparaison indirecte visant à évaluer le délai de premier événement clinique (EFS), correspondant à une transplantation hépatique, une dérivation biliaire, une décompensation hépatique (hémorragie variqueuse, ascite nécessitant un traitement) ou un décès, sur une période de 6 ans dans un groupe traité par LIVMARLI (maralixibat) versus une cohorte d'histoire naturelle de la maladie sont exploratoires.

7.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Calendrier
Europe		
En cours d'élaboration	Sécurité et efficacité à long terme du maralixibat dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille.	<p>Soumission de l'évaluation de faisabilité dans les 3 mois suivant le 9 décembre 2022</p> <p>Soumission du protocole dans les 6 mois suivant le 9 décembre 2022</p> <p>Résultats intermédiaires : Rapport annuel/réévaluation annuelle</p>
Etats-Unis		
Etude LEAP (MRX-310)	<p>Etude de suivi de cohorte sur 5 ans évaluant la tolérance et l'efficacité à long terme chez les patients présentant un syndrome d'Alagille et traités par maralixibat.</p> <p>L'efficacité à long terme est évaluée sur la survenue d'un des événements suivants : dérivation biliaire, transplantation hépatique, hypertension portale, décès toute cause.</p> <p>Cette étude fait suite à une demande de la FDA dans le cadre du suivi post mise sur le marché.</p>	Mise en place prévue à partir de mars 2023

7.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cholestase intra-hépatique Progressive Familiale (PFIC)		
Etude MARCH	<p>Etude de phase III randomisée en double aveugle versus placebo évaluant l'efficacité et la tolérance du maralixibat chez les patients présentant une Cholestase Intra-hépatique Progressive Familiale (PFIC).</p> <p>Etude d'une durée de 26 semaines chez 93 patients présentant une PFIC de type 2, 1, 3, 4, 6 et autres réalisée sur la période avril 2019 – octobre 2022.</p> <p>Le critère d'évaluation principal était l'évolution du score moyen de prurit ItchRO.</p>	Novembre 2022
Atrésie des voies biliaires		
Etude EMBARK	<p>Etude de suivi de cohorte sur 5 ans évaluant la tolérance et l'efficacité à long terme chez les patients présentant un syndrome d'Alagille et traités par maralixibat.</p> <p>L'efficacité à long terme est évaluée sur la survenue d'un des événements suivants : dérivation biliaire, transplantation hépatique, hypertension portale, décès toute cause.</p> <p>Cette étude fait suite à une demande de la FDA dans le cadre du suivi post mise sur le marché.</p>	Mars 2025

7.6.3 Toutes indications dont SAG

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
MRX-800	Suivi de tolérance au long cours de l'ensemble des patients inclus dans les études cliniques	Q3 2024
MRx-801	Etude de tolérance et d'efficacité chez les nourrissons (< 12 mois) atteints de maladies hépatiques cholestatiques, y compris PFIC et SAG	Décembre 2023

8. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge du prurit cholestatique du SAG est multidisciplinaire.

Il n'existe à ce jour aucun traitement disposant d'une AMM ou recommandé dans la prise en charge du SAG. La prise en charge actuelle est non-spécifique, symptomatique et repose sur l'utilisation hors-AMM de traitements médicamenteux.

L'acide ursodésoxycholique, la rifampicine et la naltrexone sont utilisés hors AMM pour le traitement du prurit. Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou en association en cas de prurit difficile à traiter¹³. L'efficacité limitée des traitements utilisés hors AMM est mise en évidence par le fait que le prurit réfractaire est une des causes du recours à une transplantation hépatique pour le SAG^{5,4}. De plus, leur profil de tolérance limite leur utilisation, notamment en pédiatrie.

Un régime hypercalorique riche en maltose dextrine et triglycérides à chaînes moyennes peut être mis en place. Des compléments alimentaires et des vitamines liposolubles sont utilisés pour prévenir ou corriger les carences vitaminiques³.

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

Place de LIVMARLI (maralixibat) dans la stratégie thérapeutique :

LIVMARLI (maralixibat) est un traitement de première intention du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) à partir de l'âge de 2 mois.

La Commission recommande que la prescription initiale hospitalière de LIVMARLI (maralixibat) et le suivi soient réalisés par un Centre de Référence ou de Compétences de la maladie.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

- Le prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille à partir de l'âge de 2 mois est une maladie grave, rare et invalidante dès lors que les symptômes liés au prurit cholestatique entraînent une dégradation importante 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 spécialité LIVMARLI (maralixibat) est un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré compte-tenu de sa quantité d'effet difficile à quantifier reposant sur la variation du taux d'acides biliaires sériques (critère de jugement principal biologique) et son efficacité sur le prurit, critère cliniquement pertinent, mais exploratoire dans l'étude principale,
- Il n'existe pas d'alternative thérapeutique recommandée ou disposant d'une AMM dans le traitement du prurit cholestatique des patients atteints de SAG.
- LIVMARLI (maralixibat) est un traitement de première intention du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) à partir de l'âge de 2 mois.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité de la maladie et du caractère invalidant du prurit,
- de sa faible incidence estimée entre 1 naissance sur 30 000 et 1 naissance sur 70 000,
- du besoin médical non couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié avec :
 - une efficacité démontrée uniquement dans un sous-groupe de patients répondeurs sur la variation du taux d'acides biliaires sériques, avec un impact attendu sur le prurit,
 - une efficacité sur la survie sans événement (transplantation hépatique, dérivation biliaire, décompensation hépatique, décès), suggérée à partir d'une comparaison indirecte à une cohorte historique de faible qualité méthodologique,
 - l'absence d'impact démontré sur la mortalité et la qualité de vie,
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins.

LIVMARLI (maralixibat) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LIVMARLI (maralixibat) est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 30%

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration d'une efficacité du maralixibat par rapport au placebo en termes de réduction du taux d'acides biliaires sériques à court terme, entre les semaines 18 et 22, (critère de jugement principal biologique) portant uniquement sur un sous-groupe de 15/31 patients pédiatriques (12 mois à 18 ans) ayant répondu au maralixibat à la semaine 18, avec une différence statistiquement significative entre les groupes maralixibat et placebo de $-117,3 (52,9) \mu\text{mol/L}$; IC95% $[-232,38 ; -2,18]$; $p=0,0464$,
- de l'efficacité suggérée sur l'intensité du prurit, critère de jugement cliniquement pertinent, évalué au moyen de critères de jugement secondaires exploratoires,
- de l'efficacité suggérée sur la diminution du taux d'acides biliaires sériques chez des patients âgés de moins de 12 mois évaluée dans une étude non comparative,
- de l'efficacité sur la survie sans événement (transplantation hépatique, dérivation biliaire, décompensation hépatique, décès), suggérée à partir d'une comparaison indirecte à une cohorte historique comportant des limites méthodologiques,
- du profil de tolérance acceptable du maralixibat, marqué par des troubles gastro-intestinaux et des anomalies du bilan hépatique, ces dernières étant en lien avec la physiopathologie de la maladie,
- du besoin médical non couvert dans le SAG,

et malgré :

- la prise d'un traitement concomitant du prurit hors AMM chez plus de 80% des patients inclus, dans les deux groupes et tout au long de l'étude ICONIC,
- l'absence de données dans la population adulte (> 18 ans),
- l'absence de données robustes de qualité de vie, dans une maladie entraînant une dégradation importante de cette dernière pour les patients et leur entourage, en lien avec le prurit caractéristique de ce syndrome,

la Commission considère que LIVMARLI (maralixibat) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille à partir de l'âge de 2 mois.

9.3 Population cible

La population cible de LIVMARLI (maralixibat) correspond aux patients à partir de l'âge de 2 mois à atteints du SAG pour le traitement du prurit cholestatique.

Au 1^{er} novembre 2022, le réseau Atrésie des Voies Biliaires et Cholestases Génétiques (AVB-CG) recense, via la Banque Nationale des Données Maladies Rares, 204 enfants atteints du SAG.

La prévalence du prurit cholestatique chez les patients atteints du SAG est comprise entre 45% et 88%³.

Ainsi, la population cible de LIVMARLI (maralixibat) est comprise entre 90 et 180 patients en France.

10. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnement

LIVMARLI (maralixibat) se présente sous la forme d'une solution buvable en flacon de 30 mL avec trois seringues graduées de 0,5 mL, 1 mL et 3 mL.

Pour un nourrisson avec un poids corporel de 5-6 kg, la dose à administrer lors de la phase d'entretien est de 0,2 mL et pour un patient avec un poids corporel de 70 kg ou plus, la dose à administrer est de 3 mL.

Le conditionnement est adapté à la population pédiatrique, aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 21 décembre 2022. Date d'examen : 15 février 2023. Date d'adoption : 22 février 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	LIVMARLI 9,5 mg/mL, solution buvable – Flacon de 30 ml fourni avec trois seringues orales (0,5 mL, 1 mL, 3 mL) (CIP : 34009 302 649 5 9)
Demandeur	PHARMA BLUE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 09/12/2022 AMM sous circonstances exceptionnelles PGR européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date octroi du statut : 12 décembre 2022), ATU nominative (date de début ATU : 27/01/2021) ... Médicament soumis à prescription initiale hospitalière Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pédiatrie ou en hépato-gastro-entérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Code ATC	A05AX04

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

LIVMARLI 9,5 mg/mL, 22 février 2023

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