
Résumé Rapport de synthèse n°1

Accès précoce LOARGYS

Période du 02/05/2024 au 31/01/2025

1- Introduction

Le 02/05/2024, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), pour le médicament Loargys (pegzilarginase) 5mg/ml, solution injectable/pour perfusion dans le déficit en arginase 1 (ARG1-D), également appelé hyperargininémie, chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 2 ans et plus (indication de l'AMM).

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 12/09/2024 correspondant à la date d'acceptation commerciale de la spécialité commerciale.

La première fiche d'accès au traitement dans le cadre du PUT RD de l'accès précoce a été reçue le 17/09/2024.

2- Données recueillies dans le cadre de l'AAP

a. Caractéristiques des patients / prescripteurs

Suivi des patients

La population du programme d'accès précoce est décrite dans le tableau ci-dessous :

Nombre de patients ayant demandé l'accès au traitement	15
Nombre de patients inclus	15
Nombre de patients exposés	15
Nombre de refus d'accès au traitement	0
Traitement antérieur par pegzilarginase (accès compassionnel ou essai clinique)	14

Au 31/01/2025, 15 patients ont fait une demande d'accès au traitement dans le cadre de l'accès précoce, tous ont été inclus dans le programme et ont été exposés au traitement dans le cadre du programme d'accès précoce. A ce jour, il n'y a eu aucun refus d'accès au traitement. Parmi les 15 patients traités, 14 ont été préalablement exposés au traitement dans

le cadre du programme d'accès compassionnel. De plus, un patient est encore traité dans le cadre de l'accès compassionnel (pegzilarginase 5mg/mL flacon de 1ml), celui-ci devrait être inclus dans le programme d'accès précoce à partir de Mars 2025.

Durée d'exposition (semaines)	n = 14
Moyenne	94,4
Médiane	103,0
Valeurs min ; max	32 ; 123,6

La date de première injection a été enregistrée uniquement pour les 14 patients ayant déjà participé au programme d'accès compassionnel. La durée d'exposition au traitement est inconnue pour le patient ayant reçu sa première injection dans le cadre de l'accès précoce. Néanmoins, la date de demande étant le 16/12/2024, la durée d'exposition théorique au 31/01/2025 était inférieure à 7 semaines.

La durée totale d'exposition au traitement s'étend de 32 à 123,6 semaines (calculée depuis le début du traitement dans le cadre l'accès compassionnel). La durée moyenne de traitement au 31/01/2025 est de 94,4 semaines, la médiane est de 103,0 semaines.

Variable recueillie	Nombre de patient pour lesquels les données ont été recueillies	Pourcentage de données manquantes (n=15)
Age	15	0%
Sexe	15	0%
Taille	14	7%
Poids	15	0%
Taux d'arginine ($\mu\text{mol/L}$)	15	0%
Régime hypoprotéique (oui/non)	15	0%
Traitement en épurateur d'ammoniaque (oui/non)	15	0%
Détail sur le type de traitement en épurateur d'ammonique	8	47%
Quantité de protéine journalière	14	7%
Supplémentation en acides aminés (oui/non)	14	7%
Quantité de supplément en acides aminés journalière	5	0%
Posologie en pegzilarginase	15	0%
Voie d'administration	15	0%

La majorité des données a été recueillie pour la majorité des patients inclus. La variable "Détail sur le type de traitement en épurateur d'ammoniaque" a le plus de données manquantes (47%), suivie de « Taille », « Quantité de protéine journalière » et « Supplémentation en acides aminés » (7%). Les autres variables n'ont aucune donnée manquante.

Il semblerait que la fiche d'accès au traitement ne soit pas suffisamment claire pour recueillir cette information de manière adéquate. Les prescripteurs, en remplissant cette fiche, peuvent ne pas réaliser que c'est à cet endroit précis qu'ils doivent indiquer cette donnée.

La population incluse dans le programme (15 patients) est inférieure à la population cible estimée dans le dossier de demande de renouvellement d'AAP, qui se situe entre 32 et 52 patients par an, avec une population incidente maximale d'un patient par an.

Caractéristiques générales des patients

Age à la date de demande d'AP (années)	n = 15
Moyenne	13,0
Médiane	13,1
Min ; max	2,9 ; 29,6
Sexe	
Masculin	6
Féminin	9
Poids (kg)	n = 15
Moyenne	36,0
Médiane	39,0
Min ; max	12,5 ; 58,0
Taille (cm)	n = 14
Moyenne	133,6
Médiane	133,0
Min ; max	84,0 ; 162,0

L'âge des 15 patients au moment de la demande d'autorisation d'accès précoce s'étend de 2,9 à 29,6 ans, l'âge moyen, est de 13,0 ans et l'âge médian, est de 13,1 ans.

La population est constituée de 6 patients de sexe masculin et de 9 patientes de sexe féminin. Le poids s'étend de 12,5 à 58,0 kg, le poids moyen étant de 36,0 kg, le médian de 39,0 kg. La taille des patients s'étend de 84,0 à 162,0 cm, la taille moyenne est de 133,6 cm et la médiane de 133,0 cm.

Caractéristiques de la maladie

Régime hypoprotéique	n = 15
Oui (n; %)	15 ; 100%
Non (n; %)	0 ; 0%
Quantité de protéines naturelles journalière (g/jour)	n = 14

Moyenne	28,1
Médiane	30,0
Valeurs min ; max	12 ; 40
Supplémentés en acides aminés	n = 14
Oui (n; %)	5 ; 35,7%
Non (n; %)	9 ; 64,3%
Si oui, quelle quantité de suppléments en acides aminés journalière (g/jour)	n = 5
Moyenne	7,8
Médiane	7,0
Valeurs min ; max	5 ; 10
Traitement épurateur d'ammoniaque	n = 15
Oui (n; %)	13 ; 86,7%
Non (n; %)	2 ; 13,3%
Si oui, quel type	n = 8
Monothérapie NaBZ (n; %)	2 ; 15,4%
Monothérapie GPB (n; %)	4 ; 30,8%
Monothérapie NaPB (n; %)	0 ; 0%
Bithérapie NaBZ, NaPB (n; %)	0 ; 0%
Bithérapie NaBZ, GPB (n; %)	2 ; 15,4%
Taux Arginine (μmol/L)	n = 15
Moyenne	119,2
Médiane	100,0
Valeurs min ; max	48 ; 324

Tous les patients suivent un régime hypoprotéique. La quantité de protéines journalière a été renseignée pour 14 patients et correspond à une moyenne de 28,1 g/jour. Parmi les 5 patients supplémentés en acides aminés, la quantité moyenne reçue est de 7,8 g/jour et la médiane de 7,0 g/jour.

86,7% des patients étaient traités avec un épurateur d'ammoniaque à l'initiation de l'accès précoce, parmi eux :

- 15,4% (2 patients) sont traités par NaBz (benzoate de sodium) en monothérapie,
- 30,8% (4 patients) sont traités par GPB (phénylbutyrate de glycérol) en monothérapie,
- 15,4% (2 patients) sont traités par NaBz/GPB (benzoate de sodium /phénylbutyrate de glycérol) en bithérapie.

La moyenne des taux d'arginine plasmatique (119,2 μmol/L) ainsi que la médiane (100,0 μmol/L) sont inférieures au seuil de 170 μmol/L fixé d'après les recommandations françaises issues du PNDs des troubles du cycle de l'urée. Les valeurs s'étendent de 48 μmol/L à 324 μmol/L, la valeur maximale correspond au taux plasmatique d'arginine du patient qui était naïf de traitement à l'initiation.

Caractéristiques des prescripteurs

Prescripteur	Spécialité	Lieu d'exercice	Nombre de patients ayant accès au traitement dans l'accès précoce
N°1	Pédiatre	CHU d'Angers	3
N°2	Pédiatre	CHU d'Angers	2
N°2	Pédiatre	CHU de Caen	1
N°3	Pédiatre	Hôpital Necker, Paris	2
N°4	Pédiatre	CHU de Toulouse	3
N°5	Médecine Interne	CHU la Réunion	1
N°6	Pédiatre	CHU Tours	1
N°7	Pédiatre	Hôpital Necker, Paris	1
N°8	Pédiatre	Hôpital Necker, Paris	1

Les 15 patients inclus dans l'accès précoce sont suivis par 8 pédiatres et 1 médecin interniste dans 6 centres hospitalo-universitaires différents.

Conclusions sur la population

Tous les patients inclus dans ce programme d'accès précoce ont plus de 2 ans et sont tous atteints d'un déficit en arginase 1 conformément à l'AMM. Parmi les 15 patients, 14 avaient déjà été exposés au traitement durant le programme d'accès compassionnel (mêmes critères d'éligibilité). Tous les patients suivent un régime hypoprotéique restrictif. La quantité journalière de protéines naturelles varie en fonction des besoins individuels spécifiques de chaque patient.

b. Conditions d'utilisation du médicament

Traitement antérieur par pegzilarginase (AC ou essai clinique)	
Oui (n; %)	14 ; 93,3%
Non (n; %)	1 ; 6,7%
Durée d'exposition (semaines)	n = 14
Moyenne	94,4
Médiane	103,0
Valeurs min ; max	32 ; 123,6
Posologie Pegzilarginase (mg/kg/semaine)	n = 15
Moyenne	0,13
Médiane	0,11
Valeurs min ; max	0,05 ; 0,2
Voie d'administration	
IV (n; %)	1 ; 6,7%

SC (n; %)	14 ; 93,3%
Traitement épurateur d'ammoniaque	
Oui (n; %)	13 ; 86,7%
Non (n; %)	2 ; 13,3%
<i>Si oui, quel type</i>	
Monothérapie NaBZ (n; %)	2 ; 15,4%
Monothérapie GPB (n; %)	4 ; 30,8%
Monothérapie NaPB (n; %)	0 ; 0%
Bithérapie NaBZ, NaPB (n; %)	0 ; 0%
Bithérapie NaBZ, GPB (n; %)	2 ; 15,4%
Inconnu	5 ; 38,5%

NaBZ : Benzoate de Sodium

GPB : Phénylbutyrate de glycérol

NaPB : Phénylbutyrate de sodium

Tous les patients pour lesquels une demande d'autorisation d'accès précoce a été faite sont actuellement traités. Un patient supplémentaire est encore traité dans le cadre de l'accès compassionnel, il devrait rentrer dans le programme d'accès précoce début mars 2025. Aucun arrêt de traitement n'a été documenté durant la période.

Pour les 14 patients ayant déjà été exposés au traitement auparavant, la posologie en pegzilarginase était individualisée en fonction des besoins déjà identifiés durant la phase d'accès compassionnel. La posologie moyenne est de 0,13 mg/kg/semaine et la médiane est de 0,11 mg/kg/semaine. Le patient qui a été exposé pour la première fois dans le cadre de l'accès précoce a reçu une dose standard de 0,1 mg/kg/semaine (posologie indiquée à l'initiation). Les 14 patients qui étaient déjà traités dans le cadre de l'accès compassionnel reçoivent le traitement par voie sous-cutanée, le patient qui était naïf de traitement reçoit le traitement par voie intraveineuse, un passage vers la voie sous-cutanée sera envisageable après 8 semaines de traitement.

Parmi les 15 patients traités dans le cadre de l'accès précoce, 86,7% (n = 13) ont un co-traitement d'épurateur d'ammoniaque. Parmi eux, 5 ont un type de traitement non renseigné (donnée manquante). Concernant les 8 patients ayant précisé leur traitement, 2 (15,4%) suivent une monothérapie avec NaBZ, 4 (30,8%) une monothérapie avec GPB, et 2 (15,4%) suivent une bithérapie avec NaBZ et GPB. Aucun patient n'a mentionné de traitement avec NaPB ni de bithérapie incluant NaPB.

c. Données d'efficacité

NA : Données non recueillies dans le cadre du PUT.

d. Données de qualité de vie

NA : Données non recueillies dans le cadre du PUT.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Données recueillies sur la période concernée par le rapport

Informations générales

Nombre de cas incluant des effets indésirables pendant la période couverte.

Nombre de cas	Nombre de cas graves	Nombre de cas d'évolution fatale
2 (3 FU)	0	0

Nombre d'effets indésirables (par PT) présenté par système classe organe et sévérité.

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
<Gastrointestinal disorder>				2		2
<Nausea>				1		1
<Vomiting>				1		1
<Metabolism and nutrition disorders>				1		1
<Hypophagia>				1		1
TOTAL				3		3

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté pendant la période couverte par le rapport.

Aucun cas d'exposition pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été rapporté pendant la période.

Trois effets indésirables non graves ont été rapportés pendant la période couverte par ce rapport, portant sur deux cas distincts.

IM2024FR0035 (IR reçu le 13/03/2024, FU1 reçu le 19/06/2024)

Un patient traité depuis le 05/04/2023 avec une dose de 0,1 mg/kg/semaine a augmenté sa dose de pegzilarginase à 0,2 mg/kg/semaine en juillet 2023. Ses parents ont rapporté qu'il présentait des vomissements [**Vomiting**], 24 heures après l'administration de pegzilarginase, depuis l'augmentation de la dose. Le 30/01/2024, la dose a été réduite à 0,15 mg/kg/semaine, ce qui a permis de résoudre les vomissements.

Cet effet indésirable n'a pas mené à un arrêt de traitement, mais à une réduction de la dose. L'événement a été évalué comme non grave et relié au médicament par le titulaire d'AMM.

Lorsque cet effet indésirable a eu lieu, le patient était traité dans le cadre de l'accès compassionnel.

IM2024FR0044 (IR reçu le 08/04/2024, FU2 reçu le 05/07/2024 et FU3 reçu le 02/09/2024)

Un patient traité par pegzilarginase avec une dose de 0,05 mg/kg/semaine a été admis aux urgences pédiatriques le 01/01/2024 pour une diminution des prises alimentaires **[Hypophagia]** et des nausées **[Nausea]**. Aucune anomalie n'a été détectée lors du bilan sanguin, une perfusion de solution de glucose à 10% a été administrée au patient qui est rentré par la suite à son domicile. La diminution des prises alimentaires a persisté mais les apports protéiques étaient suffisants, avec des repas moins copieux (sans jeûne). Le 03/01/2024, le patient a été admis en hospitalisation de jour pour son injection hebdomadaire de pegzilarginase. Les nausées et la diminution de l'alimentation persistaient. Les prélèvements sanguins habituels ont permis de détecter une hyperammoniémie à 125 µmol/L, ce qui a conduit à une hospitalisation du fait de l'hyperammoniémie (considérée comme non liée au traitement par le médecin en charge du suivi du patient). Les nausées, l'hypophagie et l'hyperammoniémie se sont résolus le 05/01/2024.

Les nausées et l'hypophagie n'ont pas mené à un arrêt de traitement. Ces effets indésirables étaient non-graves et considérés comme reliés au traitement par le titulaire d'AMM (bien que le médecin ait évalué l'imputabilité comme faible).

Lorsque ces effets indésirables ont eu lieu, le patient était traité dans le cadre de l'accès compassionnel.

Situations particulières avec ou sans EI

Un cas invalide (absence d'identification du patient) d'une situation particulière a été rapporté pendant la période concernée par ce rapport. Cette situation particulière concernait les flacons de 1 ml distribués dans le cadre de l'accès compassionnel.

IM2024FR0079 (IR reçu le 19/09/2024)

Des difficultés de prélèvement de la totalité de la dose requise dans les flacons de pegzilarginase de 1mL ont été rencontrées par des infirmières en pédiatrie dans un hôpital. Cela a conduit à une administration incomplète des doses prescrites **[Incomplete dose administered]**. Aucun effet indésirable lié à cette situation particulière (erreur médicamenteuse) n'a été rapporté.

Données cumulées

Informations générales

Les données cumulées présentées ci-dessous concernent les effets indésirables recueillis dans le cadre du programme d'accès compassionnel qui précédait le programme d'accès précoce.

Nombre total de cas	Nombre total de cas graves	Nombre total de cas d'évolution fatale
4	0	0

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Gastrointestinal disorder				2		2
Nausea				1		1
Vomiting				1		1
General disorders and administration site conditions				1		1
Drug ineffective				1		1
Investigation				1		1
Amino acid level increase				1		1
Metabolism and nutrition disorders				1		1
Hypophagia				1		1
TOTAL				5		5

Cinq effets indésirables ont été rapportés au travers de 4 cas depuis l'accès au traitement dans le cadre du programme d'accès compassionnel. En plus des 2 cas présentés dans la partie concernant la période couverte par ce rapport, deux autres cas ont eu lieu auparavant :

- Un cas reçu le 08/11/2022 (IM2022FR0011) concernait un cas d'élévation de la glutamine [**Amino acid level increase**]. Les taux de glutamine plasmatique ont diminué pour atteindre des valeurs normales en mars 2023. Le dernier FU reçu en janvier 2024 a confirmé que le taux de glutamine plasmatique est resté en dessous des valeurs seuils.
- Un cas d'inefficacité du traitement [**Drug ineffective**] chez une patiente de 3 ans a été rapporté initialement le 07/04/2023 (IM2023FR0007), soit 5 mois après le début du traitement. Cette inefficacité a mené à un arrêt de traitement le 06/03/2024. Aucun autre évènement indésirable n'a été rapporté pour cette patiente. Aucune décompensation métabolique n'a été observée chez cette patiente et ses capacités fonctionnelles n'étaient pas dégradées, le seul symptôme lié à son déficit en arginase-1 était son hyperargininémie.

Situations particulières avec ou sans EI

Le cas d'administration incomplète de la dose prescrite, évoqué précédemment, est la seule situation particulière qui a été signalée depuis le début de l'accès au traitement dans le cadre du programme d'accès compassionnel pour pegzilarginase en France.

3- Conclusion

Les données recueillies dans le cadre du programme d'accès précoce sont limitées. En effet, seules les informations contenues dans la fiche d'accès au traitement permettent de collecter des données relatives au patient. Ces informations se limitent à l'identification du patient, à la date du diagnostic, au taux d'arginine plasmatique, à la posologie en pegzilarginase, ainsi qu'aux traitements antérieurs et concomitants. Aucune fiche de suivi n'est exigée dans le cadre du programme d'accès précoce (PUT-RD).

Parmi les patients inclus dans ce programme, 93,3 % (14/15) avaient précédemment participé au programme d'accès compassionnel de pegzilarginase. De plus, un patient reste actuellement sous traitement dans le cadre du programme d'accès compassionnel et devrait poursuivre son traitement dans le cadre de l'accès précoce à partir de mars 2025.

Les données manquantes concernent principalement le "Détail sur le type de traitement en épurateur d'ammoniaque". Il semble que la fiche d'accès au traitement ne soit pas suffisamment claire pour recueillir cette information de manière adéquate. Les prescripteurs, en remplissant cette fiche, peuvent ne pas réaliser que c'est à cet endroit précis qu'ils doivent indiquer cette donnée. Étant donné que presque tous les patients cibles ont déjà été inclus dans le programme, à l'exception d'un seul, il n'est pas nécessaire de modifier le PUT-RD à ce stade.

Aucune donnée concernant l'efficacité du traitement n'est recueillie durant la période de suivi dans le cadre de l'accès précoce. Aucune donnée relative à la qualité de vie des patients n'est non plus collectée.

En ce qui concerne le profil de sécurité de pegzilarginase, sur la base des informations reçues sur la période couverte par ce premier rapport de synthèse dans le cadre de l'accès précoce, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié et le rapport bénéfice-risque reste positif.