

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

pegzilarginase

LOARGYS 5 mg/ml,

solution injectable/pour perfusion

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 29 mai 2024

- Déficit en arginase 1
- Adulte / Adolescent / Enfant (à partir de 2 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le « traitement du déficit en arginase 1 (ARG1-D), également connu sous le nom d'hyperargininémie, chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 2 ans et plus ».

Place dans la
stratégie thérapeutique

LOARGYS (pegzilarginase) est un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée dès le diagnostic du déficit en arginase 1 (ARG1-D), chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 2 ans et plus, et en association avec la prise en charge standard (régime, médicaments chélateurs de l'ammoniaque). LOARGYS (pegzilarginase) constitue le traitement de première intention. La durée optimale de ce traitement n'est pas connue, mais il s'agit probablement d'un traitement à vie.

Le traitement par LOARGYS (pegzilarginase) a un impact probablement positif à tout âge, mais son impact potentiel sur la population pédiatrique semble d'autant plus important que la limitation de l'hyperargininémie chronique devrait avoir un impact positif sur le développement. En l'absence de données l'étayant actuellement, la Commission souligne l'importance de l'existence du registre *European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases (E-IMD)*, qui permettra de recueillir les données des patients atteints d'ARG1-D, dont ceux qui recevront LOARGYS (pegzilarginase) après sa mise à disposition en France.

Service médical
rendu (SMR)**IMPORTANT**Intérêt de santé
publique (ISP)

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

Amélioration du
Service médical
rendu (ASMR)**Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.**

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de LOARGYS (pegzilarginase) sur le critère de jugement principal, qui était un critère biologique majeur de suivi du traitement, à savoir la variation d'argininémie à 24 semaines par rapport au placebo, tous deux associés à la prise en charge individualisée (régime

	hypoprotéique ± chélateurs de l'ammoniaque) dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle réalisée chez 32 patients atteints de déficit en arginase 1, et âgés de 2 à 29 ans (âge moyen 10,7 ans), – du profil de tolérance de LOARGYS (pegzilarginase) qui apparaît favorable avec un recul limité, – de l'absence de démonstration d'un bénéfice de LOARGYS (pegzilarginase) sur l'atteinte neurocognitive ou motrice, – des résultats exploratoires sur l'allègement du traitement de fond, particulièrement contraignant, en parallèle des taux d'argininémie, – des résultats exploratoires sur la qualité de vie dans cette maladie à fort impact sur la qualité de vie, la Commission considère que LOARGYS (pegzilarginase) 5 mg/ml, solution injectable/pour perfusion, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle.
Population cible	La population cible est estimée à 52 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	5
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2	Prise en charge actuelle	7
2.3	Couverture du besoin médical	7
3.	Synthèse des données	8
3.1	Données disponibles	8
3.2	Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1	Etude PEACE versus placebo	8
3.3	Profil de tolérance	11
3.4	Données d'utilisation	12
3.5	Modification du parcours de soins	13
3.6	Programme d'études	13
4.	Discussion	14
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	15
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	15
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	15
5.3	Service Médical Rendu	15
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	16
5.5	Population cible	16
5.6	Autres recommandations de la Commission	17

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 – Mai 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « LOARGYS (pegzilarginase) est indiqué pour le traitement du déficit en arginase 1 (ARG1-D), également connu sous le nom d'hyperargininémie, chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 2 ans et plus »
DCI (code ATC) Présentations concernées	Pegzilarginase (A16AB24) LOARGYS 5 mg/ml, solution injectable/pour perfusion – 1 flacon en verre de 0,4 ml (CIP : 34009 302 832 8 8)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Immedica Pharma France
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 15/12/2023 AMM sous circonstances exceptionnelles, assortie d'obligations spécifiques post-autorisation à fournir annuellement (avec réévaluation annuelle) : – Etudes d'efficacité et de sécurité post-autorisation sur la base des données d'un registre, – Toute nouvelle information concernant la sécurité et l'efficacité de pegzilarginase. Plan de Gestion des Risques.
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH). • Durant les 8 premières semaines de traitement, les administrations doivent être effectuées en milieu hospitalier. – Statuts particuliers • Médicament orphelin (octroi : 14/07/2016 ; renouvellement : 13/10/2023) • Accès compassionnel (date d'autorisation : 19/07/2022)
Posologie dans l'indication évaluée	La dose initiale recommandée est de 0,1 mg/kg par semaine. La dose peut être augmentée ou diminuée par paliers de 0,05 mg/kg pour atteindre les objectifs thérapeutiques. LOARGYS (pegzilarginase) doit être administré par perfusion intraveineuse ou par injection sous-cutanée, en utilisant la même dose. Dans les essais cliniques, le traitement a été initié par voie intraveineuse, suivie d'une transition vers une administration sous-cutanée après 8 semaines, au plus tôt. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une forme recombinante de l'enzyme humaine arginase 1, pégylée et substituée d'un cobalt.
Mécanisme d'action	La pegzilarginase est destinée à remplacer l'activité enzymatique humaine déficiente de l'arginase 1 chez les patients atteints d'ARG1-D.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Une demande de prise en charge est en cours en Allemagne et en Italie. Une demande d'AMM est en cours aux Etats-Unis.

- Calendrier d'évaluation :
 - Date d'examen et d'adoption : 24 avril 2024.
 - Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 29 mai 2024.
- Contribution de parties prenantes : contribution écrite de l'association Les enfants du jardin.
- Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le déficit en arginase 1 (ARG1-D, également appelé hyperargininémie) est une maladie génétique progressive, à transmission autosomique récessive. Elle est causée par le déficit en arginase 1, une enzyme clé du cycle de l'urée métabolisant l'arginine dont le déficit conduit à l'accumulation d'arginine et de ses métabolites dans l'organisme¹. L'ARG1-D est causé par plus de 40 mutations réparties de façon uniforme dans le gène codant pour l'arginase 1, ce qui entraîne une perte partielle ou complète de ses propriétés enzymatiques².

Des taux élevés et persistants d'arginine plasmatique ainsi que des composés guanidino spécifiques qui en découlent jouent un rôle central dans la pathogenèse de l'ARG1-D et du phénotype clinique spécifique de cette maladie^{3,4}.

L'accumulation d'arginine et de ses métabolites a un impact significatif sur le système nerveux central par la perturbation des processus énergétiques et métaboliques cellulaires, mais aussi des mécanismes normaux d'atténuation du stress oxydatif^{5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13}. Ces effets peuvent, indépendamment ou en combinaison, conduire à une augmentation du stress oxydatif, à la mort cellulaire et à la perte de myéline, ce qui altère la signalisation neuronale et la neurotransmission.

¹ Diez-Fernandez C, Rüfenacht V, Gemperle C, et al. Mutations and common variants in the human arginase (ARG1) gene: impact on patients, diagnostic, and protein structure considerations. *Hum Mutat.* 2018 May 3,

² Sin YY, Baron G, Schulze A, Funk CD. Arginase-1 deficiency. *J Mol Med (Berl).* 2015 Dec;93(12):1287-96.

³ Diaz, G. A., Bechter, M., & Cederbaum, S. D. (2022). The role and control of arginine levels in arginase 1 deficiency. *J Inherit Metab Dis.*

⁴ Schlune A, vom Dahl S, Häussinger D, Ensenauer R, Mayatepek E. Hyperargininemia due to arginase I deficiency: the original patients and their natural history, and a review of the literature. *Amino Acids.* 2015;47:1751-1762.

⁵ da Silva CG, Edino P, Emilio Luiz S, Wajner M, Wannmacher CMD, Wyse ATdS. In vitro inhibition of na⁺,k⁺-atpase activity from rat cerebral cortex by guanidino compounds accumulating in hyperargininemia. *Article. Brain Research.* 1999;838:78-84.

⁶ Delwing D, Tagliari B, Streck EL, Wannmacher CM, Wajner M, Wyse AT. Reduction of energy metabolism in rat hippocampus by arginine administration. *Article. Brain research.* 2003;983:58-63.

⁷ Delwing D, Delwing D, Goncalves MC, Sarkis JJ, Wyse AT. Ntpdase and 5'-nucleotidase activities of synaptosomes from hippocampus of rats subjected to hyperargininemia. *Neurochemical Research.* 2007;32:1209-1216

⁸ dos Reis EA, de Oliveira LS, Lamers ML, Netto CA, Wyse AT. Arginine administration inhibits hippocampal na⁺,k⁺-atpase activity and impairs retention of an inhibitory avoidance task in rats. *Article. Brain research.* 2002;951:151-7

⁹ Grzywa TM, Sosnowska A, Matryba P, et al. Myeloid cell-derived arginase in cancer immune response. *Article. Frontiers in Immunology.* 2020;11

¹⁰ Heales SJ, Bolaños JP, Stewart VC, Brookes PS, Land JM, Clark JB. Nitric oxide, mitochondria and neurological disease. *Article. Biochimica et biophysica acta.*1999;1410:215-28.

¹¹ Spaas J, van Veggel L, Schepers M, et al. Oxidative stress and impaired oligodendrocyte precursor cell differentiation in neurological disorders. *Article. Cellular and molecular life sciences : CMLS.* 2021;78:4615-4637.

¹² Wyse AT, Bavaresco CS, Bandinelli C, et al. Nitric oxide synthase inhibition by l-name prevents the decrease of na⁺,k⁺-atpase activity in midbrain of rats subjected to arginine administration. *Article. Neurochemical research.* 2001;26:515-20.

¹³ Wyse AT, Zugno AI, Streck EL, et al. Inhibition of na⁺,k⁺-atpase activity in hippocampus of rats subjected to acute administration of homocysteine is prevented by vitamins e and c treatment. *Article. Neurochemical research.* 2002;27:1685-9

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

L'ARG1D se manifeste rarement durant la période néonatale ; il provoque une paraplégie spastique progressive et un retard de développement qui deviennent manifestes dès l'âge de 2 à 4 ans ainsi qu'une hépatomégalie et s'accompagne, dans certains cas, d'épisodes hyperammoniémiques. L'évolution de la maladie est très variable¹⁴.

L'ARG1-D se manifeste par un arrêt progressif du développement, caractérisé par un déficit cognitif léger à sévère avec des troubles du comportement adaptatif, impactant de façon importante la qualité de vie du patient et de son entourage^{15,16,17,18,19,20}. Le retard mental est variable, allant de léger à sévère : certains patients peuvent être capables de manger de manière autonome mais sont incapables d'acquérir la parole et la lecture¹⁸. Associé à ce trouble du développement, les patients peuvent présenter des troubles du comportement, tels qu'une hyperactivité, une incapacité à obéir aux ordres, un manque de concentration et une diminution de la mémoire à court terme^{17,18,21}.

Les crises d'épilepsie sont fréquentes, avec 45 % à 93 % des patients concernés, et leurs survenues sont corrélées aux taux élevés de métabolites liés à l'arginine^{18,19}.

La spasticité des membres inférieurs constitue un symptôme clinique des plus fréquents et précoce des patients atteints d'ARG1-D. Cette spasticité paraparésique évolue vers une perte de la marche et peut atteindre les membres supérieurs^{18,22,23}. Les manifestations fréquentes de la diplégie spastique sont la démarche digitigrade et la spasticité des membres inférieurs et supérieurs : entre 80 et 90 % des patients développent une spasticité des extrémités inférieures¹⁹. Du fait de la symptomatologie de l'ARG1-D, les patients atteints peuvent être incapables de marcher de manière autonome²².

Des anomalies de la fonction hépatique (cytolyse hépatique, insuffisance hépatocellulaire), des épisodes d'hyperammoniémie ainsi que des syndromes de Reye (insuffisance hépatocellulaire avec hyperammoniémie) peuvent apparaître et avoir des conséquences cliniques chez certains patients²⁴. Ces manifestations cliniques de l'hyperammoniémie peuvent être d'ordre neurologique, hépato-gastrointestinal ou encore psychiatrique et peuvent être responsables de séquelles neurologiques ou de décès en cas d'absence de traitement¹⁴.

¹⁴ Filière de santé Maladies Rares G2M. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Déficits du cycle de l'urée. Avril 2021

¹⁵ The Swedish Institute for Health Economics. A European Survey of Resource Use and HealthRelated Quality of Life in Patients with Arginase 1 Deficiency and their Caregivers (IMM-PEG-001). Study report. 2023

¹⁶ Amayreh, W., Meyer, U., & Das, A. M. (2014). Treatment of arginase deficiency revisited: guanidinoacetate as a therapeutic target and biomarker for therapeutic monitoring. *Dev Med Child Neurol*, 56(10), 1021-1024.

¹⁷ Bakhiet, M., et al. (2018). A case report of neurological complications owing to lately diagnosed hyperargininemia emphasizing the role of national neonatal screening policies in the kingdom of Bahrain. *Medicine (Baltimore)*, 97(20), e10780.

¹⁸ Burrage et al. Human recombinant arginase enzyme reduces plasma arginine in mouse models of arginase deficiency- *Human Molecular Genetics*, 2015, Vol. 24, No. 22 6417–6427

¹⁹ Huemer, M. et al. (2016). Clinical phenotype, biochemical profile, and treatment in 19 patients with arginase 1 deficiency. *J Inher Metab Dis*, 39(3), 331-340.

²⁰ J. Haberle, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: first revision. *J. Inher. Metab. Dis.*, 42 (6) (2019), pp. 1192-1230

²¹ Scaglia, F., & Lee, B. (2006). Clinical, biochemical, and molecular spectrum of hyperargininemia due to arginase I deficiency. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 142c(2), 113-120

²² Carvalho DR, et al. (2012) Clinical Features and Neurologic Progression of Hyperargininemia. *Ped Neurology* 46 : 369 - 374.

²³ Bijarnia-Mahay et al. Urea cycle disorders in India: clinical course, biochemical and genetic investigations, and prenatal testing. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13:174

²⁴ Bin Sawad, A et al. (2022). Natural history of arginase 1 deficiency and the unmet needs of patients: A systematic review of case reports. *JIMD Rep*, 63(4), 330-340.

Épidémiologie

Avec une prévalence de l'ARG1-D estimée à 0,77 cas par million de personnes en France et une incidence estimée à 1 sur 950 000 nouveau-nés²⁵, l'ARG1-D est une maladie extrêmement rare²⁵.

2.2 Prise en charge actuelle

Compte tenu du risque de toxicité de l'arginine et de ses métabolites (ex. : guanidinoacétate), l'objectif principal de la prise en charge à long terme des patients atteints d'ARG1-D, tel que défini dans le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) relatif aux déficits du cycle de l'urée d'avril 2021¹⁴, est de réduire l'argininémie à un taux plasmatique < 170 µmol/L (qui reste toutefois supérieur aux valeurs normales²⁶).

La prise en charge consiste en un régime alimentaire spécifique et strict visant à réduire l'apport en arginine et donc en protéines et à supplémenter en acides aminés essentiels (jusqu'à environ 50 % de l'apport nécessaire en protéines)^{14,20,27}. La prise en charge peut aussi comprendre l'utilisation de médicaments chélateurs de l'ammoniaque tels que le phénylacétate (de sodium ou de glycérol) et le benzoate de sodium pour réduire l'hyperammoniémie développée par certains patients. Il convient toutefois de bien distinguer l'hyperargininémie, marqueur clé du déficit en arginase 1, de l'hyperammoniémie car les médicaments chélateurs de l'ammoniaque n'ont aucun effet sur les taux d'arginine, cause spécifique de la maladie ; ils agissent uniquement sur les taux d'ammoniaque plasmatique¹⁴. Une supplémentation par créatine et ornithine peut également être utile.

Dans de rares cas, une transplantation hépatique est nécessaire²⁴ lorsque le traitement médical conventionnel maximal ne suffit pas à prévenir des décompensations métaboliques fréquentes ou difficiles à stabiliser. Elle devrait être réalisée avant l'apparition de lésions neurologiques graves, et dans des conditions métaboliques et nutritionnelles stables¹⁴.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Il n'existe aucun médicament ayant l'AMM dans le traitement du déficit en arginase 1.

➔ Traitements non-médicamenteux

Le régime hypoprotidique qui consiste en une restriction alimentaire sévère de l'apport en protéines et une utilisation accrue de la supplémentation en acides aminés essentiels représente actuellement la prise en charge standard et individualisée du déficit en arginase 1.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement non couvert.

²⁵ Catsburg et al. Arginase 1 Deficiency: using genetic databases as a tool to establish global prevalence. Orphanet Journal of Rare Diseases (2022) 17:94.

²⁶ Böger Rainer H. The Pharmacodynamics of L-Arginine. The Journal of Nutrition, Volume 137, Issue 6, 1650S - 1655S, June 2007

²⁷ Sin YY, Baron G, Schulze A, Funk CD. Arginase-1 deficiency. J Mol Med (Berl). 2015 Dec;93(12):1287-96. doi: 10.1007/s00109-015-1354-3. Epub 2015 Oct 14. PMID: 26467175

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de LOARGYS (pegzilarginase) repose sur une étude (PEACE) de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles réalisée chez 32 patients atteints de déficit en arginase1, âgés de 2 ans et plus, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de pegzilarginase par rapport au placebo, en association à la prise en charge individualisée de la maladie (régime hypoprotéique ± chélateurs de l'ammoniaque), pendant 24 semaines. L'étude prévoyait une phase d'extension allant jusqu'à 150 semaines.

Le laboratoire a également soumis les données du rapport de synthèse de l'accès compassionnel, qui sont présentées au paragraphe 3.4 Données d'utilisation.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude PEACE versus placebo

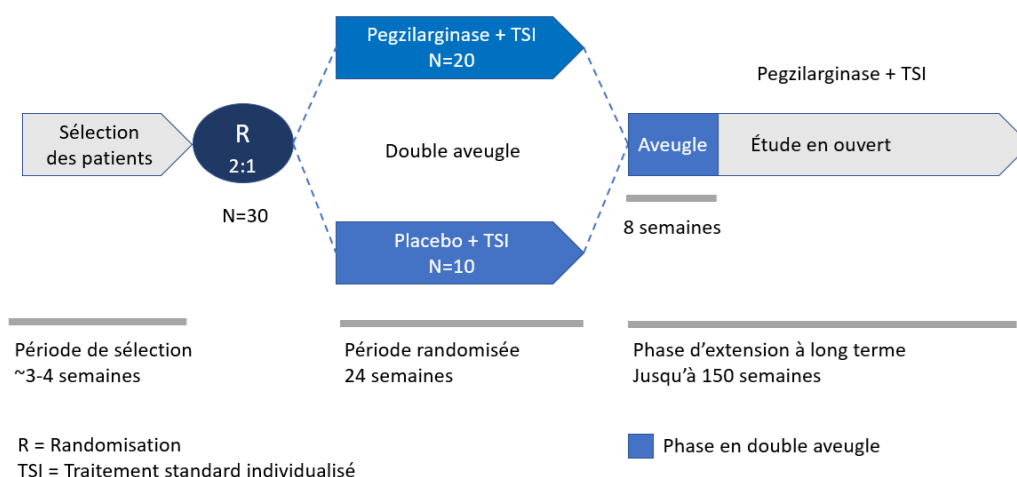
Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative versus placebo, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du pegzilarginase en association à la prise en charge individualisée (régime hypoprotéique ± chélateurs de l'ammoniaque) par rapport au placebo en association à la prise en charge individualisée (régime hypoprotéique ± chélateurs de l'ammoniaque), en termes d'efficacité et de tolérance chez 32 patients après 24 semaines de traitement.

L'étude a débuté le 1er mai 2019 (1er patient inclus) ; la date de cut-off des données a eu lieu le 14 octobre 2021 et la complétion des données a eu lieu le 1er février 2023.

Le schéma de l'étude est présenté dans la figure 1 ci-dessous.

Figure 1 Schéma de l'étude PEACE



Traitements reçus

Un total de 32 patients a été randomisé (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir :

- Groupe pegzilarginase (n=21) : 0,10 mg/kg/semaine par voie IV hebdomadaire
- Groupe placebo (n=11) : administration IV hebdomadaire

Les patients ont reçu le traitement dans une phase en double aveugle de 24 semaines, à la suite de cette période, les patients pouvaient être inclus dans la phase d'extension à long terme qui durait jusqu'à 150 semaines, avec maintien de l'aveugle les 8 premières semaines, en ne recevant que le pegzilarginase.

La durée médiane de la phase en double aveugle était de 28,1 semaines pour le groupe pegzilarginase et de 29 semaines pour le groupe placebo

La durée médiane de la phase d'extension était de 97,0 semaines pour le groupe pegzilarginase-pegzilarginase et de 96,0 semaines pour le groupe placebo-pegzilarginase

Les patients traités par chélateur de l'ammoniaque, des médicaments antiépileptiques et/ou des antispasmodiques (par exemple, le baclofène) devaient être à dose stable pendant au moins 4 semaines avant la randomisation et pendant la phase en aveugle de l'étude.

Les patients devaient poursuivre leur régime hypoprotéique en ne variant pas de $\pm 15\%$ la quantité protéique journalière par rapport à l'inclusion.

La randomisation (ratio 2 :1) a été stratifiée selon le nombre d'épisodes d'hyperammoniémie :

- 1 épisode d'hyperammoniémie dans les 90 jours précédant le consentement éclairé ou ≥ 2 épisodes d'hyperammoniémie dans les 365 jours précédant le consentement éclairé ;
- Absence d'épisodes d'hyperammoniémie dans les 365 jours précédant le consentement éclairé ou survenue d'un épisode d'hyperammoniémie plus de 90 jours avant le consentement éclairé.

Population de l'étude

La majorité des patients était de sexe masculin (59,4 %). Le poids et l'IMC moyen étaient respectivement de 33,4 kg et 18,8 kg/m² (min-max : 14, 28).

L'âge moyen des patients était de 10,7 ans (min-max : 2 -29) avec une large majorité de patients âgés de moins de 18 ans (90,6 %). Les patients étaient plus jeunes dans le groupe pegzilarginase (9,6 ans ; min-max : 2-28) que dans le groupe placebo (12,9 ans ; min-max : 5-29) ; 6 patients étaient âgés de 2 à 5 ans, 12 patients étaient âgés de 6 à 11 ans, 11 patients étaient âgés de 12 à 17 ans et 3 patients étaient âgés de 18 ans et plus.

En moyenne, les patients du groupe pegzilarginase ont été diagnostiqués à l'âge de 2,8 ans et les patients du groupe placebo à 4,2 ans. L'âge de survenue des premiers symptômes était respectivement de 1,6 ans (ET : 2,52 ans) et de 2,5 ans (ET : 2,02 ans) dans les groupes pegzilarginase et placebo.

Le taux d'arginine était en moyenne de 409,42 μM dans le groupe pegzilarginase et de 476,11 μM dans le groupe placebo. Le niveau de GMFCS (Gross Motor Function Classification System)²⁸ était de I chez 14 patients, de II chez 13 patients et de IV chez 5 patients.

Concernant l'évaluation de la fonction motrice :

²⁸ Le système de classification de la fonction motrice globale (GMFCS) pour la Paralysie Cérébrale est basé sur les mouvements volontaires, en mettant l'accent sur la station assise, les transferts et la mobilité.

Niveau I : Marche sans restriction de mouvements

Niveau II : Marche avec restriction de mouvements

Niveau III : Marche avec aide technique à la marche

Niveau IV : Mobilité autonome avec restriction des mouvements ; peut utiliser une aide motorisée.

Niveau V : Déplacement en fauteuil roulant manuel, poussé par un adulte.

Sur des distances courtes (5m) : 14 (43,8 %) des patients avaient une évaluation normale, 15 (46,9 %) étaient en incapacité minimale et 3 (9,4 %) patients étaient en incapacité sévère.

Sur des distances modérées (50m) : 11 (34,4 %) des patients avaient une évaluation normale, 14 (43,8 %) étaient en incapacité minimale, 4 (12,5 %) patients étaient en incapacité sévère, et 3 (9,4 %) patients étaient en incapacité totale.

Sur des distances plus longues (500m) : 7 (21,9 %) des patients avaient une évaluation normale, 14 (43,8 %) étaient en incapacité minimale, 5 (15,6 %) des patients étaient en incapacité sévère et 6 (18,8 %) des patients étaient en incapacité totale.

Le niveau de spasticité était léger et modéré chez 28,1 % des patients, sévère chez 9,4 % des patients et absent chez 34,4 % des patients.

A l'inclusion, 90,6 % (n = 26) des patients étaient sous chélateurs de l'ammoniaque, avec majoritairement du phénylbutyrate de glycérol et benzoate de sodium pour 15 patients chacun (46,9 %).

Tous les patients randomisés ont reçu au moins une dose de traitement. A la date de cut-off, la majorité des patients de la population FAS (96,9 %) avait complété la période de double-aveugle et a été inclus dans la période d'extension à long-terme. Un patient a abandonné l'étude avant la semaine 24, les données manquantes correspondant à la semaine 24 ont été imputées à l'aide de la méthode LOCF.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation de l'argininémie à la semaine 24.

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

- score 2MWT (test de marche de 2 min)
- score GMFM-88 partie E (évaluation de la fonction motrice)

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement, relatifs notamment à l'allègement des traitements de fond et à la qualité de vie, sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal (population FAS)

A la semaine 24, la supériorité du pegzilarginase versus placebo, en association à la prise en charge individualisée de la maladie, a été démontrée sur la réduction du taux d'argininémie plasmatique (passant de 354 μ M à 86,4 μ M dans le groupe pegzilarginase versus 464,7 μ M à 426,5 μ M dans le groupe placebo), avec une variation de la moyenne géométrique de 0,244 versus 0,918, et un ratio des moyennes géométriques (pegzilarginase/placebo) = 0,233 (IC95% [0,165 ; 0,329] ; p < 0,0001).

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

2MWT (2 minutes walk test, test de marche de 2 minutes) :

À la semaine 24, la distance moyenne (ET) parcourue en 2 minutes dans le groupe traité par pegzilarginase a été de 115,9 mètres (51,81), soit une augmentation de 7,3 mètres par rapport au début de l'étude, comparativement à la distance moyenne parcourue dans le groupe placebo, qui a été de 102,3 mètres (51,10), soit une augmentation de 2,7 mètres par rapport au début de l'étude.

La différence des moyennes des moindres carrés, relative à la variation entre l'inclusion et la semaine 24, entre les groupes pegzilarginase et placebo a été de 5,5 mètres (IC 95 % [-15,6 ; 26,7], NS).

Ce critère étant statistiquement non significatif, l'analyse hiérarchique a été interrompue, et le résultat sur le critère mesurant la fonction motrice globale (GMFM-E) n'est pas présenté.

Phase d'extension à long terme

Bien qu'exploratoire car en ouvert, la phase d'extension à long terme de l'étude PEACE a permis de mesurer les mêmes critères de jugement que la phase randomisée en double aveugle, la variation de l'argininémie plasmatique, le test de marche de 2 minutes et le test de la fonction motrice globale (GMFM-E). Les résultats suggèrent un maintien de la réduction de l'argininémie plasmatique pendant les 96 semaines en médiane de la phase d'extension.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude PEACE à l'aide de 3 questionnaires : PedsQL, SF-36 et ZBI-12. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

Données issues de l'étude versus placebo

La durée d'exposition au traitement dans l'étude PEACE était de 25 semaines maximum correspondant à la période en double aveugle ayant inclus des patients âgés de 2 ans à 29 ans.

Pendant la période en double aveugle, le nombre médian de doses administrées était de 23 dans le groupe pegzilarginase et de 24 dans le groupe placebo. La durée médiane d'exposition a été de 24 semaines dans les deux groupes.

Au total, 18 (85,7 %) patients du groupe pegzilarginase et 11 (100 %) des patients du groupe placebo ont eu un événement indésirable (EI), parmi lesquels respectivement 5 (23,8 %) et 1 (9,1 %) ont été considérés comme liés au traitement ; 8 (38,1 %) patients du groupe pegzilarginase et 1 (9,1 %) patient du groupe placebo ont arrêté le traitement à cause d'événements indésirables.

Principaux EI

Au total, 47,6 % des patients du groupe pegzilarginase versus 54,5 % des patients du groupe placebo ont eu des EI gastro-intestinaux, avec majoritairement des vomissements (28,6 % versus 27,3 %), des nausées (4,8 % versus 36,4 %), et des douleurs abdominales (4,8 % versus 27,3 %). Les autres EI fréquemment rapportés ont été : une augmentation du taux d'ammoniaque (14,3 % versus 18,2 %), une hyperammoniémie (9,5 % versus 27,3 %), une diminution de l'appétit (18,2 % des patients du groupe placebo uniquement), une toux (19 % versus 9,1 %), de la fièvre (19 % versus 0 %), des infections et infestations (38,1 % versus 0 %) et des lésions, intoxications et complications d'interventions (23,8 % versus 0 %).

EI graves

Au total, 4 (19,0 %) patients du groupe pegzilarginase et 4 (36,4 %) patients du groupe placebo ont eu un EI grave, parmi lesquels : de l'hyperammoniémie respectivement chez 2 (9,5 %) et 3 (27,3 %) patients, une encéphalopathie hyperammonémique chez 1 (4,8 %) et 1 (9,1 %) des patients, et des vomissements chez 1 (4,8 %) patient du groupe pegzilarginase.

Aucun décès n'a été rapporté dans l'étude.

Données de la phase d'extension de l'étude PEACE, en ouvert

A l'exception d'un patient du groupe pegzilarginase-pegzilarginase, les patients de la phase randomisée en double aveugle ont continué l'étude dans la phase d'extension à long terme en ouvert.

La durée médiane d'exposition a été d'environ 94 semaines dans le groupe pegzilarginase-pegzilarginase versus 93 semaines dans le groupe placebo-pegzilarginase, et plus de 90 % des patients ont eu un taux d'observance supérieur à 80 %.

Au total 3 (15 % versus 27,3 %) patients dans chaque groupe ont arrêté le traitement pour cause d'événement indésirable.

Des EI ont été rapportés chez 20 (100 %) patients du groupe pegzilarginase-pegzilarginase et 11 (100 %) patients du groupe placebo-pegzilarginase. Des EI graves ont été rapportés chez 5 (25 %) versus 7 (63,6 %) patients. Les EI graves du groupe pegzilarginase-pegzilarginase correspondaient à des épisodes d'hyperammoniémie ((n = 2 ; 10,0%) versus 45,5% (n = 5) dans le groupe placebo-pegzilarginase) et à des réactions au site d'injection (n = 2 (10,0%) versus 9,1% (n = 1) dans le groupe placebo-pegzilarginase). Aucun patient n'a présenté de réactions d'hypersensibilité.

Aucun décès n'a été rapporté dans l'étude d'extension.

Le résumé des risques du PGR de LOARGYS (pegzilarginase) (version 1.0 du 14/10/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Sans objet
Risques importants potentiels	– Réactions d'hypersensibilité sévères – Hypoargininémie prolongée et ses conséquences cliniques – Erreurs médicamenteuses lors de l'administration par une personne non qualifiée
Informations manquantes	– Utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite – Données de tolérance à long-terme

Données du RCP

« Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus couramment signalé chez les patients lors des essais cliniques était l'hypersensibilité (12,5 %). »

3.4 Données d'utilisation

LOARGYS (pegzilarginase) est disponible via le dispositif d'accès compassionnel depuis le 19/07/2022. Le premier patient a été traité le 19/09/2022, le dernier patient a reçu une première administration le 26/05/2023. La période couverte par le premier rapport s'étend du 19/09/2022 au 31/03/2023, qui a été complété par un second rapport, qui étendait la période couverte jusqu'au 31/12/2023.

Au total, 13 patients ont reçu le traitement dans le cadre de l'accès compassionnel ; parmi lesquels 8 étaient naïfs de traitement (groupe TNA) et 6 avaient précédemment reçu le traitement dans le cadre de l'étude PEACE (groupe PEACE).

Parmi les 8 patients du groupe TNA inclus, tous ont été exposés au traitement. Tous les patients ont eu un suivi d'au moins 6 mois et 3 d'entre eux ont eu un suivi de 12 mois. La durée moyenne de

traitement a été de 47,7 semaines, la médiane de 43,5 semaines, les extrêmes allant de 31 à 67 semaines.

Parmi les 6 patients PEACE inclus, tous ont été exposés au traitement. Tous les patients ont eu un suivi d'au moins 6 mois. La durée moyenne de traitement a été de 47,2 semaines, la médiane de 47,5 semaines et le suivi s'étend de 46 à 48 semaines.

Les patients étaient âgés de 3 à 15 ans dans le groupe TNA et de 9 à 17 ans dans le groupe PEACE, avec un âge moyen de 7,2 et 11,8 ans, et un âge médian de 7 et 12 ans, respectivement dans les deux groupes.

Pour les patients issus de l'étude PEACE, qui avaient suivi un traitement avec pegzilarginase au cours de l'étude PEACE compris entre 116-182 semaines, le taux d'arginine moyen à l'inclusion était inférieur à celui retrouvé chez les patients TNA, malgré un arrêt de traitement d'une durée de 30 à 45 jours. 80 % des patients étaient traités parallèlement par un épurateur d'ammoniaque dans le groupe TNA et 100 % des patients du groupe PEACE.

Données d'efficacité

Le taux moyen d'arginine est passé de 384,4 µmol/L (n=8) à 136,9 µmol/L (n=8) au bout de six mois dans le groupe TNA ; les 3 patients qui ont été suivis 12 mois après la première administration (base-line) ont vu leurs taux réduits respectivement de 325 à 94 µmol/L, de 297 à 117 µmol/L, et de 270 à 130 µmol/L. Dans le groupe PEACE, le taux d'arginine est passé de 138,1 à 175,2 µmol/L entre l'initiation et la première administration dans le groupe PEACE.

Données de tolérance

Un effet indésirable, élévation de la glutamine, a été rapporté initialement 1 mois et demi après le début du traitement. Un cas d'inefficacité du traitement chez une patiente âgée de 3 ans au moment de la déclaration initiale est survenu sur la période. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté pendant la période couverte par le rapport.

3.5 Modification du parcours de soins

LOARGYS (pegzilarginase) s'administre par perfusion intraveineuse ou par injection sous-cutanée, avec durant les 8 premières semaines de traitement, une administration en milieu hospitalier.

3.6 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Étude PASS de phase IV	Étude de phase IV non interventionnelle de type PASS (Post-Authorization Safety Study) ayant essentiellement des objectifs d'évaluation de la tolérance de pegzilarginase chez des patients âgés de 2 ans et plus atteints d'ARG1-D	Information indisponible à ce jour
Étude 301A	Étude de phase III, en ouvert, d'efficacité, de tolérance, de pharmacocinétique et de pharmacodynamique de l'administration hebdomadaire de pegzilarginase par voie sous-cutanée, chez 3 patients âgés de moins de 24 mois atteints d'ARG1-D	Début de l'étude : Q2 2024 Rapports d'étude : décembre 2025

4. Discussion

LOARGYS (pegzilarginase) a démontré sa supériorité sur le critère biologique de la variation d'argininémie à 24 semaines par rapport au placebo, tous deux associés à la prise en charge individualisée (régime hypoprotéique ± chélateurs de l'ammoniaque) dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle (étude PEACE) réalisée chez 32 patients atteints de déficit en arginase 1, et âgés de 2 à 29 ans (âge moyen 10,7 ans). A l'inclusion, le taux d'arginine était en moyenne de 409,42 μM dans le groupe pegzilarginase et de 476,11 μM dans le groupe placebo. D'après le PNDS, compte tenu du risque de toxicité de l'arginine et de ses métabolites, l'objectif du traitement est de réduire la concentration plasmatique d'arginine à un niveau $< 170 \mu\text{mol/L}$.

A la semaine 24, la supériorité du pegzilarginase versus placebo, en association à la prise en charge individualisée de la maladie, a été démontrée sur la réduction du taux d'argininémie plasmatique (passant de 354 μM à 86,4 μM dans le groupe pegzilarginase versus 464,7 μM à 426,5 μM dans le groupe placebo), avec une variation de la moyenne géométrique de 0,244 versus 0,919, et un ratio des moyennes géométriques (pegzilarginase/placebo) = 0,233 (IC95% [0,165 ; 0,329] ; $p < 0,0001$).

Le critère de jugement secondaire hiérarchisé du test de la marche de 2 min n'était pas statistiquement significatif, l'analyse du second critère de jugement hiérarchisé a donc été interrompue.

Les résultats sur le critère principal semblaient se maintenir pendant les 96 semaines en médiane de la phase d'extension.

Au total, durant la phase en double aveugle, 47,6 % des patients du groupe pegzilarginase versus 54,5 % des patients du groupe placebo ont rapporté des EI gastro-intestinaux, avec majoritairement des vomissements (28,6 % versus 27,3 %), des nausées (4,8 % versus 36,4 %), et des douleurs abdominales (4,8 % versus 27,3 %). Les autres EI fréquemment rapportés ont été : une augmentation du taux d'ammoniaque (14,3 % versus 18,2 %), une hyperammoniémie (9,5 % versus 27,3 %), de la fièvre (19 % versus 0 %), des infections et infestations (38,1 % versus 0 %) et des lésions, intoxications et complications d'interventions (23,8 % versus 0 %).

Le profil de tolérance observé durant la période d'extension de l'étude PEACE était cohérent avec celui de la période en double aveugle.

Les données du rapport de synthèse de l'accès compassionnel sont très parcellaires, compte tenu du faible nombre de patients ayant complété 6 mois de suivi.

Les résultats de cette étude de phase III appellent les commentaires suivants :

- les patients inclus avaient des atteintes de sévérité variable avec une répartition relativement homogène dans les différentes classes d'âge.
- le critère de jugement principal était un critère de jugement biologique, à savoir le taux d'arginine, objectivant la consommation de l'arginine par l'enzyme recombinante. Le taux d'arginine constitue un critère majeur de suivi du traitement (avec un objectif habituel sous traitement d'arginine $< 400 \mu\text{M}$). L'hyperargininémie est responsable d'une toxicité chronique avec un impact neuro-développemental et moteur. Dans l'étude, les taux d'arginine ont été normalisés dans plus de 90% des cas sous traitement. Toutefois, il n'y a pas de corrélation stricte entre le taux d'argininémie et le degré d'atteinte.
- il aurait été pertinent d'évaluer l'allègement du traitement de fond, particulièrement contraignant, en parallèle des taux d'argininémie.
- l'étude ne permet pas d'évaluer de façon robuste le bénéfice de LOARGYS (pegzilarginase) sur l'atteinte neurocognitive ou motrice.
- les résultats de qualité de vie sont exploratoires dans cette maladie à fort impact sur la qualité de vie.

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

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

LOARGYS (pegzilarginase) est un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée dès le diagnostic du déficit en arginase 1 (ARG1-D), chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 2 ans et plus, et en association avec la prise en charge standard (régime, médicaments chélateurs de l'ammoniaque). LOARGYS (pegzilarginase) constitue le traitement de première intention. La durée optimale de ce traitement n'est pas connue, mais il s'agit probablement d'un traitement à vie.

Le traitement par LOARGYS (pegzilarginase) a un impact probablement positif à tout âge, mais son impact potentiel sur la population pédiatrique semble d'autant plus important que la limitation de l'hyperargininémie chronique devrait avoir un impact positif sur le développement. En l'absence de données l'étayant actuellement, la Commission souligne l'importance de l'existence du registre *European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases* (E-IMD), qui permettra de recueillir les données des patients atteints d'ARG1-D, dont ceux qui recevront LOARGYS (pegzilarginase) après sa mise à disposition en France.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), il n'existe aucun comparateur cliniquement pertinent. En effet, la prise en charge actuelle est uniquement suspensive avec une efficacité sur les taux d'arginine parfois insuffisante au long cours, avec des risques nutritionnels.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le déficit en arginase 1 est une maladie grave débutant généralement dans l'enfance, induisant une perte progressive des fonctions cognitives et motrices associée à une spasticité et une épilepsie, qui impacte le pronostic fonctionnel et la qualité de vie des patients.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de première intention en l'absence de thérapie disponible.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical non couvert,

- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur variation d'argininémie à 24 semaines, mais sans impact démontré à ce jour sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins, le parcours de soin ou de vie pour le patient ou son entourage,

LOARGYS (pegzilarginase) 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 LOARGYS (pegzilarginase) est important dans le traitement du déficit en arginase 1 (ARG1-D), également connu sous le nom d'hyperargininémie, chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 2 ans et plus.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de LOARGYS (pegzilarginase) 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 pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de LOARGYS (pegzilarginase) sur le critère de jugement principal, qui était un critère biologique majeur de suivi du traitement, à savoir la variation d'argininémie à 24 semaines par rapport au placebo, tous deux associés à la prise en charge individualisée (régime hypoprotéique $\pm$ chélateurs de l'ammoniaque) dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle réalisée chez 32 patients atteints de déficit en arginase 1, et âgés de 2 à 29 ans (âge moyen 10,7 ans),
- du profil de tolérance de LOARGYS (pegzilarginase) qui apparaît favorable avec un recul limité,
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice de LOARGYS (pegzilarginase) sur l'atteinte neurocognitive ou motrice,
- des résultats exploratoires sur l'allègement du traitement de fond, particulièrement contraignant, en parallèle des taux d'argininémie,
- des résultats exploratoires sur la qualité de vie dans cette maladie à fort impact sur la qualité de vie,

la Commission considère que LOARGYS (pegzilarginase) 5 mg/ml, solution injectable/pour perfusion apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle.

5.5 Population cible

La population cible de LOARGYS (pegzilarginase) est définie par les patients âgés de 2 ans et plus atteints de déficit en arginase 1.

D'après les données de l'INSEE, la population française au 1^{er} janvier 2024 âgée de 2 ans et plus est estimée à 67 048 000 personnes²⁹. La prévalence du déficit en arginase 1 est estimée à 0,77/1 000 000 de personnes en France²⁵, soit 52 patients.

La population cible est estimée à 52 patients.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

²⁹ https://www.insee.fr/fr/statistiques/7750004#tableau-figure6_radio1