



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

Loargys (pegzylarginaza)
we wskazaniu:
w leczeniu niedoboru arginazy-1 (ARG1-D), znanego
również pod nazwą hiperargininemii, u osób dorosłych,
młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych
Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024

Nr: **WS.425.23.2023**

Data ukończenia: 23.02.2024 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	1
WYKAZ SKRÓTÓW	4
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	6
1.1 Przedmiot analizy	6
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	6
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	7
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	7
1.5 Ocena siły interwencji.....	7
1.6 Ocena ekonomiczna.....	8
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	8
1.8 Podsumowanie kluczowych informacji.....	9
2 PRZEDMIOT ANALIZY	10
2.1 Informacje podstawowe	10
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	11
2.2.1. Przeciwwskazania	11
2.2.2. Diagnostyka.....	11
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	12
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	13
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	13
3.1.2. Problem zdrowotny - Informacje ogólne	13
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	13
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	14
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	16
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	16
3.5 Horizon scanning.....	17
3.6 Opinia ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich	17
3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	18
3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	19
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	20
4.1 Szacowanie wielkości populacji	20
4.1.1. Opis metodyki.....	20
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	20
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	20
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	21
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	21
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych	21
5.3 Opis badań	22

5.4	Kryteria populacji docelowej.....	24
5.5	Ocena jakości badań.....	27
5.5.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration.....	27
5.5.2.	Opis komparatora.....	27
5.5.3.	Opis punktów końcowych.....	27
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania.....	28
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania.....	28
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	28
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego.....	28
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	30
6.1	Ocena skuteczności klinicznej.....	30
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	36
6.3	Podsumowanie siły interwencji.....	37
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI.....	39
7.1	Dane wejściowe do modelu.....	39
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	39
7.3	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	39
7.4	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	39
7.5	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	40
8	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	41
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	41
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>).....	41
8.3.	Niepewność dodatkowych danych.....	41
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego.....	41
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego.....	41
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	41
9.	ZAŁOŻENIA DO OREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	42
9.1.	Populacja docelowa.....	42
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	42
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne.....	42
10.	PIŚMIENNICTWO.....	43
11.	ZAŁĄCZNIKI.....	45
11.1.	Fragmenty EPAR.....	45
11.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	48
11.3.	Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich.....	51
11.4.	Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych.....	57
11.5.	Strategie wyszukiwania publikacji.....	58
11.6.	Diagram selekcji publikacji.....	59
11.7.	Strategia wyszukiwania HTA.....	59

11.8. Diagram selekcji HTA.....	60
---------------------------------	----

WYKAZ SKRÓTÓW

(VABS)-II	Skala Zachowania Adaptacyjnego Vinelanda, edycja II (ang. <i>Vineland Adaptive Behavior Scale, Second Edition</i>)
2MWT	test 2-minutowego marszu (ang. <i>2-Minute Walk Test</i>)
AOTMiT, Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARG1-D	niedobór arginazy-1
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AWTTC	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre
BCAA	aminokwasy rozgałęzione (ang. <i>branched chain amino acids</i>)
BL	linia bazowa (ang. <i>baseline</i>)
CaGIC	(ang. <i>Caregiver Global Impression of Change</i>)
CGIC	(ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
COVID	wirus SARS-CoV-2
DALY	lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
DB	podwójne zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>)
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy
EAA	niezbędne aminokwasy (ang. <i>essential amino acids</i>)
EIMD	European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FAS	populacja objęta analizą (ang. <i>Full Analysis Set</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FMS	Skali Mobilności Funkcjonalnej (ang. <i>Functional Mobility Score</i>)
GBD	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
GC	związki guanidyny (ang. <i>Guanidino Compounds</i>)
GFAQ	kwestionariusz oceny funkcji Gillette (ang. <i>Gillette Functional Assessment Questionnaire</i>)
GICC	(ang. <i>Global Impression Clinical Change</i>)
GLS	(ang. <i>geometric least squares</i>)
GMFCS	System Klasyfikacji Funkcji Motoryki Dużej (ang. <i>Gross Motor Function Classification System</i>)
GMFM-D	wskaźnik umiejętności motoryki dużej, część D (ang. <i>Gross Motor Function Measure Part D</i>)
GMFM-E	wskaźnik umiejętności motoryki dużej, część E (ang. <i>Gross Motor Function Measure Part E</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
LFT	testy czynnościowe wątroby (ang. <i>liver function tests</i>)

LoA	prawdopodobieństwo zatwierdzenia (ang. <i>likelihood of approval</i>)
LS	metoda najmniejszych kwadratów (ang. <i>Least Squares</i>)
LTE	długoterminowe przedłużenie (ang. <i>long-term extension</i>)
MedDRA	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
MCID	minimalna klinicznie istotna różnica (ang. <i>minimal clinically important difference</i>)
MMRM	model mieszany dla powtarzanych pomiarów (ang. <i>Mixed Model Repeated Measures</i>)
mPEG	glikol metoksy polietylenowy (ang. <i>methoxypolyethylene glycol</i>)
NCIMD	National Centre for Inherited Metabolic Disorder
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NORD	National Organization for Rare Disorders
nor-NOHA	N-hydroksy-nor-L-arginina (ang. <i>N-hydroxy-nor-L-arginine</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
PedsQL	(ang. <i>Pediatric Quality of Life</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PT	(ang. <i>Preferred Term</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
SAE	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SD	odchylenie stadardowe
SF-36	(ang. <i>The Short Form (36) Health Survey</i>)
SOC	(ang. <i>System Organ Class</i>)
ŚSSPŻ	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment- emergent adverse event</i>)
UCD	zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. <i>urea cycle disorder</i>)
UCDC	Urea Cycle Disorders Consortium
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
YLL	utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Substancją czynną zawartą w leku Loargys jest pegzylarginaza, która jest zmodyfikowanym enzymem ludzkim wytwarzanym metodą rekombinacji DNA. Lek stosuje się w leczeniu niedoboru arginazy-1 (ARG1-D), znanego również jako hiperargininemia, u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych. Pegzylarginaza działa w sposób podobny do działania naturalnego enzymu arginazy, którego brakuje lub który nie działa prawidłowo u pacjentów z ARG1-D. Działanie to obniża stężenie argininy we krwi i w ten sposób łagodzi objawy choroby.

Lek Loargys stosuje się w skojarzeniu z innymi metodami leczenia choroby. Należą do nich m.in.:

- dieta o niskiej zawartości białka;
- suplementy diety zawierające niezbędne aminokwasy;
- leki łagodzące inne objawy choroby, takie jak leki obniżające stężenie amoniaku w organizmie.

Lek Loargys posiada status leku sierocego. Został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 15.12.2023 r. W procedurze warunkowego dopuszczenia do obrotu, co oznacza, że dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa są niekompletne a podmiot odpowiedzialny jest zobligowany do spełnienia szeregu czynności zgodnie z określonym harmonogramem.

Badania wymagane do diagnostyki przy kwalifikacji i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane jedynie dla wybranej grupy osób w Polsce w ramach badań przesiewowych dla noworodków. Nie jest niestety określona technika jaką wykonywany jest aminoacidogram. W przypadku oznaczania stężenia argininy z zastosowaniem metody opisanej w EPAR Loargys, koszty tego badania mogą być relatywnie wysokie ze względu na niską dostępność wskazanego testu. Dodatkowo, zarówno w programie polityki zdrowotnej jak i Rozporządzeniach Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych, brak jest informacji na temat możliwości badania stężenia związków guanidyny w osoczu. W przypadku finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych wskazane byłoby dopisanie wspomnianych wyżej testów do listy świadczeń gwarantowanych dla populacji kwalifikującej się do leczenia.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Niedobór arginazy-1 (ang. *arginase-1 deficiency*, ARG1-D) jest rzadką, neurodegeneracyjną, dziedziczną chorobą metaboliczną związaną z podwyższonym poziomem argininy i jej toksycznych metabolitów. ARG1-D wiąże się ze znacznym obniżeniem jakości życia i przedwczesną śmiercią. Jest to choroba autosomalna recesywna spowodowana niedoborem enzymu ARG1, który jest niezbędny w cyklu mocznikowym.

Odnalezione dokumenty wytycznych klinicznych i publikacje w znaczącej mierze dotyczą ogólnego postępowania w przypadku zaburzeń cyklu mocznikowego. Co więcej, większość rekomendacji dotyczy leczenia objawów choroby (głównie hiperamonemii). Wszystkie odnalezione dokumenty rekomendują ograniczenie białka w diecie (EIMD – kategoria D, AWMF i Häberle – jakość dowodów: umiarkowana). Ponadto, jako część leczenia dietetycznego rekomendują suplementację niezbędnych aminokwasów, zwłaszcza aminokwasów rozgałęzionych (EIMD – kategoria C, AWMF i Häberle – jakość dowodów: umiarkowana). We wszystkich odnalezionych dokumentach rekomenduje się stosowanie zmiataczy azotu w przewlekłej terapii farmakologicznej pacjentów z UCD. Dokumenty EIMD 2014 oraz NCIMD 2020 wymieniają benzoesan sodu oraz fenylomaślan sodu jako leczenie zmniejszające poziom amoniaku (EIMD – kategoria C). NORD 2024 do stosowanych opcji dodaje ponadto fenylooctan sodu. Publikacja Häberle 2019 i dokument AWMF 2018 (których treść jest tożsama) wskazują także na możliwość zastosowania, oprócz wymienionych wcześniej substancji, fenylomaślanu glicerolu (AWMF i Häberle – jakość dowodów: umiarkowana). Ponadto, EIMD 2014, AWMF 2018 oraz Häberle 2019 rekomendują rozważenie przeszczepu wątroby u pacjentów z ciężką postacią UCD bez wystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie farmakologiczne (EIMD – kategoria C, AWMF i Häberle – jakość dowodów: umiarkowana).

Substancja czynna pegzylarginaza nie była wcześniej oceniana przez Agencję. Przedmiotem oceny AOTMiT były natomiast inne substancje, stosowane wspomagająco m.in. w leczeniu niedoboru arginazy-1: fenylomaślan glicerolu oraz EAA.

Aktualnie w Polsce refundowane opcje terapeutyczne obejmują fenylomaślan glicerolu (w ramach programu lekowego B.140. „Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2)”).

W opinii dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej do tej pory nie odnotowano żadnego przypadku ARG1-D w Polsce. Według częstości szacowanej w populacji europejskiej liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wynosi 1 przypadek na 3 lata. Zgodnie z opinią Eksperta aktualnie stosowane technologie medyczne obejmują dietę z ograniczeniem białka naturalnego, leki detoksyfikacyjne tj. wiążące amoniak, transplantacja wątroby oraz leczenie objawowe. Leczenie pegzilarginazą, jako *de facto* enzymatyczna terapia substytucyjna, po rozpoczęciu powinno być kontynuowane do końca życia, chyba że wystąpią wskazania do jego przerwania, tj. m.in.: brak skuteczności w opinii lekarza prowadzącego, objawy nadwrażliwości na pegzilarginazę albo objawy indywidualnej nietolerancji takiej terapii lub inne zauważone objawy niepożądane terapii u pacjenta. W opinii wskazano również, że przed wdrożeniem opcji leczenia pegzilarginazą należałoby sprawdzić czy laboratoria metaboliczne są przygotowane do zastosowania zwalidowanych metod kontroli stężenia argininy. Zaznaczono także, że wymagane jest doświadczenie zawodowe lekarza lub personelu medycznego w decyzji o zastosowaniu ocenianej interwencji, a ze względu na przewlekłe stosowanie pegzilarginazy powinna być możliwa opcja podawania leku w domu pacjenta. Jako cele obecnego sposobu leczenia, dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska wyróżniła przeżycie pacjenta oraz prawidłowy rozwój somatyczny i intelektualny poprzez redukcję epizodów hiperamonemii i obserwowanych objawów klinicznych.

1.3 Wielkość populacji docelowej

Roczna liczba nowych przypadków hiperargininemii oszacowana została na 1 (0 – 1) osobę rocznie.

Lek stosowany w sposób ciągły. Ze względu na brak zarejestrowanych przypadków pacjentów z ocenianym wskazaniem oraz bardzo niską częstość występowania choroby zrezygnowano z szacowania populacji dla kolejnych lat.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Loargys u pacjentów z niedoborem arginazy-1 (ARG1-D), znanej również pod nazwą hiperargininemia, dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych, oceniano w wieloośrodkowym badaniu III fazy. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jako komparator zastosowano placebo. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu CAEB1102-300A jest mała liczebność próby, wyselekcjonowana populacja oraz duża liczba odstępstw od protokołu.

Ograniczeniem danych do modelowania wynikającym z badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

1.5 Ocena siły interwencji

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pegzilarginazy oceniano w wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, (CAEB1102-300A, „Study 300A”), w którym wzięło udział 32 dzieci i dorosłych w wieku od 2 do 29 lat z ARG1-D.

Leczenie pegzilarginazą spowodowało statystycznie istotne zmniejszenie stężenia argininy w osoczu w porównaniu z placebo ($p < 0,0001$) po 24 tygodniach leczenia. Stężenie argininy w osoczu poniżej zalecanej wartości docelowej i w prawidłowym zakresie uzyskano u 90,5% pacjentów leczonych pegzilarginazą w porównaniu do 0% pacjentów w grupie otrzymującej placebo.

Leczenie pegzilarginazą nie wykazały istotności statystycznej w zakresie poprawy mobilności w porównaniu z placebo po 24 tygodniach, oceniane na podstawie wyników GMFM-E, 2MWT i GMFM-D.

Istnieje tylko jedno badanie z randomizacją. Wielkość próby była niewielka, a korzyści dla funkcji motorycznych nie zostały formalnie potwierdzone na poziomie istotnym statystycznie. Co więcej, nie było poprawy w punktacji ogólnego wrażenia klinicznej poprawy (ang. *Global Impression Clinical Change*, GICC) (ocenionej zarówno przez klinicystów, jak i opiekunów/pacjentów) w porównaniu z placebo.

Nie są dostępne dane dotyczące pacjentów w wieku powyżej 32 lat, chociaż przeżycie może być dłuższe w przypadku tej choroby. Nie jest jasne, czy wyniki badania można ekstrapolować na starszych pacjentów z zaawansowaną chorobą, ponieważ uszkodzenia neurologiczne, takie jak diplegia spastyczna i zaburzenia poznawcze, mogą nie być odwracalne u tych pacjentów.

Informacje na temat jakości życia są szacunkowe, co nie pozwala ocenić jak zastosowana terapia wpłynęła na zmianę w tym zakresie.

W randomizowanej, podwójnie zaślepionej fazie badania 300A, zdarzenia niepożądane odnotowano u 85,7% pacjentów leczonych pegzilarginazą (18/21) i u 100% pacjentów otrzymujących placebo. Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono u 19% (4/21) w ramieniu pegzilarginazy w porównaniu z 36,4% (4/11) w ramieniu placebo. W przypadku pegzilarginazy SAE obejmowały 3 przypadki hiperarginemii i jeden przypadek wymiotów, a w grupie placebo były to cztery przypadki hiperamonemii.

Ogólnie rzecz biorąc, informacje dotyczące bezpieczeństwa są bardzo ograniczone. Utrudnia to ocenę częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz ustalenie niepożądanych reakcji na lek w porównaniu z placebo.

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Z uwagi na brak dostępności ceny dla ocenianej technologii (stan na dzień zakończenia prac nad raportem: 01.02.2024 r.) w [REDAKTOWANE], jak również w wyszukiwaniu wolnotekstowym w wyszukiwarce internetowej Google odstąpiono od oszacowania kosztów terapii i oceny ekonomicznej dla leku Loargys.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych oraz rekomendacji refundacyjnych dla leku Loargys. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedynie informację na temat planowego, na styczeń 2024, rozpoczęcia prac nad jedną oceną (NICE) oraz jedną informację o wykluczeniu leku z oceny (AWTTC).

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego:

- Nieliczna populacja (<100).
- Krótki okres obserwacji pacjentów i stosowania ocenianej technologii w badaniu nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji biorąc pod uwagę powolny rozwój choroby.
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) nie stanowiły punktów końcowych w badaniu.
- Brak istotnych klinicznie pierwszorzędowych punktów końcowych.
- Brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem wieku oraz wyników badań laboratoryjnych, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Pierwszorzędowy, jak i część drugorzędowych punktów końcowych, które były oceniane statystycznie, mają charakter parametrów farmakodynamicznych i nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta jako takie.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*):

- Badanie nie było przeprowadzane w warunkach polskich. Ośrodki w których rekrutowano chętnych znajdowały się w Austrii, Kanadzie, Francji, Niemczech, Włoszech, Wielkiej Brytanii oraz Stanach Zjednoczonych.
- Rasa biała stanowiła 43,8% pacjentów w badaniu AEB1102-300A.

Niepewność dodatkowych danych:

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych, jak również biorąc pod uwagę rzadkość występowania choroby, podana liczba pacjentów (0 – 1) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

Niepewność założeń modelu ekonomicznego:

- Ze względu na możliwość indywidualnej modyfikacji dawki leku w zależności od wyników laboratoryjnych, prawdopodobne zużycie leku jest bardzo trudne do oszacowania.

-
- Zgodnie ze wskazaniem preparat może być stosowany zarówno u dzieci jak i dorosłych, przy czym jego dawkowanie przeliczane jest na masę pacjenta. Z tego względu rozpiętość wyników jest bardzo duża co utrudnia przewidzenie kosztów na jednego chorego.
 - Według ChPL Loargys pojedyncza fiolka z lekiem przeznaczona jest do jednorazowego użycia, co przy zaproponowanych schematach dawkowania prowadzi do dużych strat preparatu, a co za tym idzie, wyższych kosztów leczenia.

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (niewielkie badanie rejestracyjne, zastosowanie placebo jako komparatora) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

1.8 Podsumowanie kluczowych informacji

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
 - Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
 - w ramach programu lekowego B.140. „Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2)”: fenylomaślan glicerolu.
 - Brak komparatora dla ocenianej technologii.
2. Siła interwencji
 - Skuteczność:
 - Stężenie argininy w osoczu poniżej zalecanej wartości docelowej i w prawidłowym zakresie uzyskano u 90,5% pacjentów leczonych pegzylarginazą w porównaniu do 0% pacjentów w grupie otrzymującej placebo.
 - Poprawa mobilności w porównaniu z placebo po 24 tygodniach, oceniana na podstawie wyników GMFM-E, 2MWT i GMFM-D.
 - Bezpieczeństwo:
 - TEAE prowadzące do zgonu: 0%; SAE: 39,6%.
 - Najczęstsze TEAE:
 - w ramieniu interwencji: wymioty, gorączka, kaszel, zaparcia i zwiększenie stężenia amoniaku.
 - w ramieniu placebo: nudności i wymioty, hiperamonemia i zwiększenie stężenia amoniaku oraz ból brzucha.
3. Jakość dowodów naukowych
 - Randomizowane badanie III fazy, ogólne ryzyko błędu oceniono jako wysokie wg Cochrane RoB 2.
 - Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jako komparator zastosowano placebo. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu CAEB1102-300A jest mała liczebność próby, wyselekcjonowana populacja oraz duża ilość odstępstw od protokołu.
4. Wielkość populacji docelowej
 - Liczba nowych przypadków hiperargininemii oszacowana została na 1 (0 – 1) osobę rocznie.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Loargys 5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/wlewu <ul style="list-style-type: none">• 1 fiolka o pojemności 0,4 ml• 1 fiolka o pojemności 1 ml Brak kodów GTIN
Substancja czynna	pegzylarginaza
Oceniane wskazanie	W leczeniu niedoboru arginazy-1 (ARG1-D), znanego również pod nazwą hiperargininemii, u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych <ul style="list-style-type: none">• ICD10: E72.2 (argininemia)• ICD11: 5C50.A2 (argininemia)• ORPHA: 90 (argininemia)
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Dawkowanie	Produkt leczniczy Loargys jest przeznaczony do długotrwałego leczenia pacjentów z ARG1-D w połączeniu z indywidualnie dobranym leczeniem, takim jak ograniczanie białka w diecie, suplementacja aminokwasami i leczenie farmakologiczne, w tym z użyciem zmiataczy azotu. Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Loargys wynosi 0,1 mg/kg mc. na tydzień. Aby osiągnąć cele terapeutyczne, dawkę można zwiększać lub zmniejszać o 0,05 mg/kg mc. W badaniach klinicznych ARG1-D nie badano dawek większych niż 0,2 mg/kg na tydzień. Przed rozpoczęciem leczenia należy uzyskać wyjściowe stężenie argininy w osoczu. Po rozpoczęciu leczenia dawkę tygodniową należy dostosować na podstawie stężenia argininy w osoczu sprzed podania dawki leku, tak aby stężenie argininy w osoczu mieściło się w normie. Aby zmaksymalizować czas w obrębie normy, dawkę należy dostosować tak, aby docelowo stężenie argininy w osoczu sprzed podania dawki leku mieściło się w pobliżu górnej granicy normy (GGN).
Droga podania	Produkt leczniczy Loargys należy podawać we wlewie dożylnym lub wstrzyknięciu podskórnym, w tej samej dawce. W badaniach klinicznych leczenie rozpoczęto w postaci podawania dożylnego, a następnie – najwcześniej po 8 tygodniach – zmieniono na podawanie podskórne.
Mechanizm działania	Pegzylarginaza jest podstawionym kobaltem rekombinowanym ludzkim enzymem arginazą-1 sprzężonym z nośnikami mPEG o masie 5 kDa i stopniu podstawienia 6-12 moli mPEG na mol białka. Masa cząsteczkowa sprzężonego białka wynosi około 224-344 kDa. Nośnik mPEG zmniejsza klirens pegzylarginazy, co prowadzi do wydłużenia okresu półtrwania, przy jednoczesnym zachowaniu funkcji enzymu. Pegzylarginaza ma zastąpić niedostateczną aktywność ludzkiego enzymu arginazy-1 u pacjentów z ARG1-D. Wykazano, że pegzylarginaza szybko i trwale zmniejsza stężenie argininy w osoczu i przekształca ją w mocznik i ornitynę.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki wpływające na przewod pokarmowy i metabolizm, enzymy. Kod ATC: A16AB24
Status leku sierocoego	W dniu 14 lipca 2016 r. produkt Loargys został oznaczony jako lek sierocy (EU/3/16/1701) w następującej jednostce chorobowej: leczenie hiperargininemii.
Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none">• Lek ten został dopuszczony do obrotu w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach, ponieważ wnioskodawca nie był w stanie dostarczyć wyczerpujących danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa leku w normalnych warunkach stosowania. Zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona odpowiednie czynności, zgodnie z określonym harmonogramem zadań.• Został oznaczony symbolem czarnego trójkąta co oznacza, że będzie dodatkowo monitorowany.• Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	15 grudnia 2023 EU/1/23/1774/001 EU/1/23/1774/002
Podmiot odpowiedzialny	Immedica Pharma AB Solnavagen 3H 113 63 Stockholm Szwecja

Źródło: EPAR Loargys https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loargys-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 03.01.2024] i ChPL Loargys https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/loargys-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 03.01.2023].

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

- Ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sodu chlorek, potasu diwodorofosforan, dipotasu fosforan, glicerol, kwas chlorowodorowy, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań).
- Nie zaleca się stosowania pegzylarginazy w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Komentarz analityków:

Zgodnie z ChPL Loargys nie są dostępne żadne dane z badań na temat wpływu technologii na płodności u ludzi. W badaniach na zwierzętach pegzylarginaza wpływała na spermatogenezę i zmniejszała płodność u samic.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.2.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

- Przed rozpoczęciem leczenia należy uzyskać wyjściowe stężenie argininy w osoczu.
- Brak jest danych z badań klinicznych dotyczących stosowania leku u pacjentów w średnim i podeszłym wieku z długotrwałymi zaburzeniami ruchowymi lub u pacjentów ze stężeniem argininy zbliżonym do 200 µM stosujących wyłącznie dietę ograniczającą spożycie białka. Ekstrapolacja wyników leczenia uzyskanych w populacji objętej badaniem klinicznym jest niejasna. W przypadku tych pacjentów stosunek korzyści do ryzyka należy ustalać indywidualnie.

Komentarz analityków:

Zgodnie z przeciwwskazaniami w ChPL Loargys nie zaleca się stosowania ocenianej technologii u kobiet w ciąży w związku z czym w ocenie analityków wskazane jest wykonanie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym.

2.2.2.2 Monitorowanie

- Po każdym dostosowaniu dawki mającym na celu ocenę wpływu zmiany dawki zaleca się kontrolowanie stężenia argininy w osoczu co tydzień, przez 2 tygodnie.
- Po rozpoczęciu leczenia dawkę tygodniową należy dostosować na podstawie stężenia argininy w osoczu sprzed podania dawki leku, tak aby stężenie argininy w osoczu mieściło się w normie. Dostosowanie dawki powinno zwykle opierać się na dwóch kolejnych pomiarach, a pierwszą taką ocenę należy przeprowadzić po 4 tygodniach podawania leku.
- Po ustaleniu indywidualnego poziomu dawki zaleca się kontrolowanie stężenia argininy w osoczu zgodnie ze standardowymi klinicznymi wizytami kontrolnymi, w odstępach nie dłuższych niż 3–6 miesięcy.
- Pegzylarginaza będzie zakłócać rutynową analizę laboratoryjną argininy, powodując błędne małe pomiary z powodu degradacji argininy po pobraniu. Należy poinformować laboratorium, że pacjent jest leczony produktem leczniczym, który metabolizuje argininę i zmniejsza stężenie argininy. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Loargys należy stosować alternatywne zatwierdzone procedury pobierania próbek w celu pomiaru argininy. Dotyczy to również próbek do pobierania krwi z oznaczeniem CE, zawierających inhibitor enzymu nor-NOHA. Standardowe metody nie są odpowiednie, aby kontrolować resztkową aktywność enzymatyczną pegzylarginazy po pobraniu próbek i mogą prowadzić do sztucznie zaniżonego stężenia argininy i nieprawidłowej modyfikacji dawki.

Komentarz analityków:

Diagnostyka w kierunku argininemii jest ujęta w Programie Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce¹ realizowanym przez Instytut Matki i Dziecka z siedzibą w Warszawie. Program ten obejmuje także plan monitorowania leczenia długoterminowego (follow-up) m.in. dla zaburzeń metabolizmu aminokwasów, który zawiera badanie aminoacidogramu. Nie jest określone jaką metodą jest wykonywane badanie. Z kolei w rozporządzeniach Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki

¹ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-badan-przesiewowych-noworodkow-w-polsce-na-lata-2019-2026> [dostęp: 16.01.2024]

zdrowotnej² oraz z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej³ nie widnieje możliwość wykonania ilościowego oznaczenia poziomu argininy w osoczu, nie ma również precyzyjnych informacji w tym temacie w rozporządzeniu dot. leczenia szpitalnego⁴. Zarówno w Programie Polityki Zdrowotnej jak i w rozporządzeniach Ministra Zdrowia nie ma informacji na temat możliwości badania stężenia związków guanidyny.

Zgodnie z EPAR Loargys, w badaniu klinicznym do oznaczania argininy i ornityny w ludzkim osoczu zastosowano test UHPLC-MS/MS z wytrącaniem białka. W wyniku przeszukiwania stron internetowych komercyjnych ośrodków laboratoryjnych nie odnaleziono usługi ilościowego oznaczenia profilu aminokwasów za pomocą testu UHPLC-MS/MS z wytrącaniem białka. Dostępna jest jedynie technika LC-MS/MS (wysokosprawna chromatografia cieczowa sprzężona z tandemową spektrometrią mas) oraz HPLC (wysokosprawna chromatografia cieczowa). W związku z powyższym prawidłowe monitorowanie leczenia może być problematyczne.

W przypadku objęcia ocenianej technologii finansowaniem ze środków publicznych wskazane byłoby dopisanie oznaczania stężenia aminokwasów wyżej wspomnianą metodą oraz stężenia związków guanidyny do listy świadczeń gwarantowanych dla całej populacji cierpiącej na niedobór arginazy-1, niezależnie od wieku.

Przy oszacowaniu kosztów leczenia ocenianą technologią nie wzięto pod uwagę kosztów związanych z ewentualną diagnostyką oraz monitorowaniem leczenia.

2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Substancją czynną zawartą w leku Loargys jest pegzylarginaza, która jest zmodyfikowanym enzymem ludzkim wytwarzanym metodą rekombinacji DNA. Lek stosuje się w leczeniu niedoboru arginazy-1 (ARG1-D), znanego również jako hiperargininemia, u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych. Pegzylarginaza działa w sposób podobny do działania naturalnego enzymu arginazy, którego brakuje lub który nie działa prawidłowo u pacjentów z ARG1-D. Działanie to obniża stężenie argininy we krwi i w ten sposób łagodzi objawy choroby.

Lek Loargys stosuje się w skojarzeniu z innymi metodami leczenia choroby. Należą do nich m.in.:

- dieta o niskiej zawartości białka;
- suplementy diety zawierające niezbędne aminokwasy;
- leki łagodzące inne objawy choroby, takie jak leki obniżające stężenie amoniaku w organizmie.

Lek Loargys posiada statusu leku sierociego. Został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 15.12.2023 r. w procedurze warunkowego dopuszczenia do obrotu, co oznacza, że dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa są niekompletne a podmiot odpowiedzialny jest zobligowany do spełnienia szeregu czynności zgodnie z określonym harmonogramem.

Badania wymagane do diagnostyki przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia są aktualnie refundowane jedynie dla wybranej grupy osób w Polsce. Nie jest niestety określona technika jaką wykonuje się aminoacidogram. W przypadku oznaczania stężenia argininy z zastosowaniem metody opisanej w EPAR Loargys, koszty tego badania mogą być znaczne ze względu na niską dostępność wskazanej technologii. Dodatkowo, zarówno w Programie Polityki Zdrowotnej jak i Rozporządzeniach Ministra Zdrowia, brak jest informacji na temat możliwości badania stężenia związków guanidyny w osoczu. Zatem wskazane byłoby ewentualne uwzględnienie wspomnianych testów na liście świadczeń gwarantowanych dla wnioskowanego wskazania w przypadku finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych.

² Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 września 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej, Dz.U.2023.1427 t.j. z dnia 2023.07.26.

³ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, Dz.U.2016.357 t.j. z dnia 2016.03.16.

⁴ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, Dz.U.2023.870 t.j. z dnia 2023.05.09.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne⁵

ICD-10: E72.2 – Argininemia

ICD-11: 5C50.A2 – Argininemia

Kod ORPHA: 90 – Argininemia

Niedobór arginazy-1 (ang. *arginase-1 deficiency*, ARG1-D) jest rzadką, neurodegeneracyjną, dziedziczną chorobą metaboliczną związaną z podwyższonym poziomem argininy i jej toksycznych metabolitów. ARG1-D wiąże się ze znacznym obniżeniem jakości życia i przedwczesną śmiercią. Jest to choroba autosomalna recesywna spowodowana niedoborem enzymu ARG1, który jest niezbędnym w cyklu mocznikowym.

Wszyscy pacjenci z ARG1-D mają upośledzony enzym ARG1, co wiąże się z jego obniżoną aktywnością lub jej brakiem. Prowadzi to do akumulacji argininy i jej neurotoksycznych metabolitów (związków guanidyny) w organizmie. Ponadto, u chorych poziom ornityny jest ogólnie niski, a cykl mocznikowy zaburzony.

Większość pacjentów od urodzenia do wczesnego niemowlęctwa jest bezobjawowa. Symptomy choroby pojawiają się między 1 a 3 rokiem życia. Objawy obejmują spastyczność (dotykającą głównie kończyn dolnych), niepełnosprawność ruchową i intelektualną oraz opóźnienia rozwojowe i drgawki⁶.

Szacuje się, że ARG1-D stanowi ok. 3,5% wszystkich przypadków zaburzeń cyklu mocznikowego (ang. *urea cycle disorders*, UCDs). Szacunki oparte na badaniach przesiewowych noworodków w kierunku innych UCD sugerują częstość występowania 1:950 000, co przy wskaźniku urodzeń w UE w 2019 r. wynoszącym 4,17 mln (Eurostat) koreluje z 4-5 noworodkami w Unii Europejskiej (UE) rocznie. Zgodnie z EPAR Loargys wnioskodawca wie o 70-80 pacjentach, u których zdiagnozowano ARG1-D w UE.

Obecne metody leczenia niedoboru arginazy-1 polegają głównie na ograniczeniu białka w diecie w celu zmniejszenia stężenia argininy w organizmie oraz suplementację niezbędnych aminokwasów. Międzynarodowe wytyczne dotyczące ARG1-D koncentrują się na zmniejszeniu stężenia argininy w osoczu do poziomu <200 µM, a najlepiej do normalnego zakresu (zdefiniowanego jako 40 do 115 µM), jako głównym celem leczenia. Zmniejszenie poziomu Arg w osoczu jest trudne do osiągnięcia samą dietą. Inne terapie, takie jak zmiatacze amoniaku, pomagają kontrolować poziom amoniaku, nie redukują jednak powstawania toksycznych metabolitów argininy, które powodują neurotoksyczność. Przeszczep wątroby normalizuje poziom argininy i amoniaku oraz łagodzi objawy neurologiczne w pojedynczych przypadkach, a także znacząco poprawia opóźnienie neurorozwojowe i wzrastania. Jest jednak dostępny dla niewielkiej liczby pacjentów i wiąże się ze znacznym ryzykiem śmiertelności oraz koniecznością stosowania leków immunosupresyjnych przez całe życie.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Wrodzonych Wad Metabolizmu (PTWWM) (<http://pediatriametaboliczna.pl/polskie-towarzystwo-wrodzonych-wad-metabolizmu-2/>);
- British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG), (<https://www.bimdg.org.uk/site/index.asp>);
- European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Disease (EIMD), (<https://www.e-imd.org/>);

⁵ EPAR Loargys https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loargys-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 03.01.2024].

⁶ A. B. Sawad et al., Epidemiology, methods of diagnosis, and clinical management of patients with arginase 1 deficiency (ARG1-D): A systematic review, *Molecular Genetics and Metabolism* 137 (2022) 153-163

- European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), (<https://www.espen.org/>);
- Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC), (<https://www1.rarediseasesnetwork.org/cms/ucdc/>).

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: ARG1-D, Hyperargininemia, UCD, Urea Cycle Disorders oraz rodzaju publikacji tj. guidelines, management, recommendations, w wyszukiwarce internetowej Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.01.2024 r. Odnaleziono i opisano 6 dokumentów. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. w leczeniu niedoboru arginazy-1 (ARG1-D), znanego również pod nazwą hiperargininemii, u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdujące się w załączniku 11.2.

Podsumowanie informacji z wytycznych oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków:

Odnalezione dokumenty nie uwzględniają ocenianej w niniejszym raporcie technologii. Warto jednak zaznaczyć, że wytyczne w znaczącej mierze dotyczą ogólnego postępowania w przypadku zaburzeń cyklu mocznikowego. Co więcej, większość rekomendacji dotyczy leczenia objawów choroby (głównie hiperamonemii).

Wszystkie odnalezione dokumenty rekomendują ograniczenie białka w diecie (EIMD – kategoria D, AWMF i Häberle – jakość dowodów: umiarkowana). Ponadto, wytyczne europejskie, AWMF 2018 oraz publikacja Häberle 2019 rekomendują suplementację niezbędnych aminokwasów (ang. essential amino acids, EAA), zwłaszcza aminokwasów rozgałęzionych (ang. branched chain amino acids, BCAA) jako część leczenia dietetycznego (EIMD – kategoria C, AWMF i Häberle – jakość dowodów: umiarkowana). AWMF 2018 i Häberle 2019 dodają, że suplementacja ta jest rekomendowana jeśli naturalna tolerancja białka jest bardzo niska i/lub jeśli pacjent otrzymuje fenylomaślan.

We wszystkich odnalezionych dokumentach rekomenduje się stosowanie zmiataczy azotu w przewlekłej terapii farmakologicznej pacjentów z UCD. Dokumenty EIMD 2014 oraz NCIMD 2020 wymieniają benzoesan sodu oraz fenylomaślan sodu jako leczenie zmniejszające poziom amoniaku (EIMD – kategoria C). NORD 2024 do stosowanych opcji dodaje ponadto fenylooctan sodu. Publikacja Häberle 2019 i dokument AWMF 2018 (których treść jest tożsama) wskazują także na możliwość zastosowania, oprócz wymienionych wcześniej substancji, fenylomaślanu glicerolu (AWMF i Häberle – jakość dowodów: umiarkowana).

Dokumenty EIMD 2014, AWMF 2018 oraz Häberle 2019 rekomendują rozważenie przeszczepu wątroby u pacjentów z ciężką postacią UCD bez wystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie farmakologiczne (EIMD – kategoria C, AWMF i Häberle – jakość dowodów: umiarkowana). Wytyczne europejskie dodają, że zabieg powinien być przeprowadzony między 3 a 12 miesiącem życia. Natomiast dwie pozostałe publikacje zalecają wykonanie przeszczepu u pacjentów z niską jakością życia, bez poważnych uszkodzeń neurologicznych i w stabilnym stanie metabolicznym.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących hiperargininemii zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 2).

Produkt leczniczy Loargys i substancja czynna pegzylarginaza nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono jednak inne substancje stosowane wspomagająco w leczeniu niedoboru arginazy-1 (ARG1-D).

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: hiperargininemia ICD-10: E72.2) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
Ravicti, gliceroli phenylbutyras				
9/2022	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku	„Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2)”	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/009/SRP/U_14_92_11042022_s_34_Ravicti_glyceroli%20phenylbutyras_w_ref_za_cz_REOPTR.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ravicti (fenylomaślan glicerolu), płyn doustny, 1,1 g/ml, 1 butelka 25 ml + 1 nasadka, kod GTIN: 07350110580354, w ramach programu lekowego: „Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Główne argumenty decyzji: <ul style="list-style-type: none"> • Skuteczna terapia w chorobie rzadkiej; • Niezaspokojona potrzeba medyczna;

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
	Rekomendacja nr 36/2022 z dnia 15 kwietnia 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	„Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu moczniowego (ICD-10: E72.2)”	https://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/009/REK/2022_04_15_BP_RP_36_2022_Ravicti_czarna_REOPTR.pdf	<ul style="list-style-type: none"> • Bardzo wysokie koszty leczenia winny być obniżone w regularnej refundacji. <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ravicti (fenylomaślan glicerolu) w programie lekowym „Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu moczniowego (ICD-10: E72.2)” na zaproponowanych warunkach.</p> <p>Główne argumenty decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przedstawione wyniki w analizie klinicznej mają ograniczoną użyteczność, z uwagi na fakt, że nie przedstawiono oceny klinicznej względem innych dostępnych komparatorów. • Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dotyczących poważnych zdarzeń niepożądanych czy zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy schematami leczenia w badaniach krótkoterminowych. • Zgodnie z wynikami analizy minimalizacji kosztów, stosowanie fenylomaślanu glicerolu jest droższe niż fenylomaślanu sodu z perspektywy płatnika publicznego. • Zebrane w procesie oceny informacje dotyczące efektów stosowania ocenianego leku uznano za niewystarczające, by uzasadnić klinicznie i kosztowo finansowanie produktu leczniczego Ravicti w analizowanym wskazaniu.
EAA Supplement				
149/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2021 z dnia 22 listopada 2021 roku	Hiperamonemia	https://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/149/SRP/U_52_311_22112021_s_130_EAA%20Supplement_import_zac_z_REOPTR.pdf	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA Supplement, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, saszetki 12,5 g, we wskazaniu: hiperamonemia, sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego.</p> <p>Główne argumenty decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W hiperamonemii stosowanie EAA powinno zapewnić od 20% do 30% całkowitego spożycia białka. • Konieczność stosowania zindywidualizowanych schematów dietetycznych zawierających jednak EAA. • Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2021.82) aktualnie ze środków publicznych brak jest refundowanych produktów we wskazaniu hiperamonemia.
	Rekomendacja nr 130/2021 z dnia 8 grudnia 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Hiperamonemia	https://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/149/REK/2021_12_08_Rekomendacja_130_2021_%20EAA%20Supplement_egz_do_BIP.pdf	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA Supplement, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, saszetki 12,5 g, we wskazaniu: hiperamonemia.</p> <p>Główne argumenty decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suplementacja EAA jest konieczna, gdy tolerancja na białka pochodzące z żywności jest zbyt niska. • Również eksperci kliniczni w swoich opiniach wskazali na konieczność stosowania zindywidualizowanych schematów dietetycznych zawierających EAA oraz ułatwienia dostępu pacjentów do suplementów niezbędnych aminokwasów. • Dalsze finansowanie produktu prawdopodobnie nie będzie skutkowało znacznym obciążeniem finansowym dla płatnika publicznego.

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
				<ul style="list-style-type: none"> Ponadto należy zauważyć, że aktualnie ze środków publicznych brak jest refundowanych produktów we wskazaniu hiperamonemia.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie/wnioski:

Substancja czynna pegzylarginaza nie była wcześniej oceniana przez Agencję. Przedmiotem oceny AOTMiT były natomiast inne substancje, stosowane wspomagająco m.in. w leczeniu niedoboru arginazy-1: fenylomaślan glicerolu oraz EAA. Odnaleziona ocena dla Ravicti dotyczyła wskazania: leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2). Uzyskała ona pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz negatywną rekomendację Prezesa Agencji ze względu na brak dostatecznych danych pozwalających na ocenę skuteczności leczenia. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r.⁷, lek ten jest dostępny dla pacjentów z hiperargininemią w ramach programu lekowego B.140. Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2). Z kolei drugi preparat, EAA Supplement, jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wskazanym do stosowania w hiperamonemii, której przyczyną może być m.in. niedobór arginazy-1. Rada Przejrzystości uznała za zasadne wydawanie zgód na refundację wymienionego ŚSSPŻ w ramach importu docelowego. Produkt ten otrzymał również pozytywną rekomendację Prezesa.

Oba oceniane przez Agencję produkty są rekomendowane do stosowania w przypadku niedoboru arginazy-1 przez wytyczne kliniczne.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Zalecenia dietetyczne i terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - ograniczenie białka w diecie;
 - suplementacja niezbędnych aminokwasów (EAA);
 - zmiatacze amoniaku;
 - środki spazmolityczne;
 - leki przeciwpadaczkowe;
 - przeszczep wątroby.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - ograniczenie białka w diecie;
 - suplementacja niezbędnych aminokwasów (EAA) i aminokwasów rozgałęzionych (BCAA);
 - zmiatacze amoniaku (benzoesan sodu, fenylomaślan sodu lub fenylooctan sodu, fenylomaślan glicerolu);
 - przeszczep wątroby.
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: pegzylarginaza.

⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2023.112)

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia⁸ z dnia 11.12.2023 r. we wskazaniu: niedobór arginazy-1, refundowane są następujące substancje czynne i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- w refundacji aptecznej: w ramach importu docelowego – EAA Supplement;
- w ramach programu lekowego B.140. „Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2)”:
 - fenylomaślan glicerolu;
- w ramach chemioterapii: brak.

3.5 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 03.01.2024 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „Urea Cycle Disorders and Derangements (UCD)”. Zastosowano ograniczenie wyszukiwania do obszaru terapeutycznego, jakim jest: „Arginine”. Odnaleziono 1 produkt leczniczy, tj. oceniany w niniejszym raporcie lek Loargys.

Tabela 3. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu: zaburzenia cyklu mocznikowego

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania
Loargys	pegzilarginaza	Immedica AB	arginina	białko	III	59%	49%	N/A	dożylna

N/A – brak danych (ang. *not available*)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://www.biomedtracker.com/>, dostęp: [03.01.2024].

3.6 Opinia ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych. Otrzymano odpowiedź od Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej, dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, którą szczegółowo przedstawiono w załączniku 11.3. Poniżej przedstawiono podsumowanie otrzymanych informacji oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków.

Podsumowanie:

W opinii dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej do tej pory nie odnotowano żadnego przypadku ARG1-D w Polsce. Według częstości szacowanej w populacji europejskiej liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wynosi 1 przypadek na 3 lata.

Zgodnie z opinią Eksperta aktualnie stosowane technologie medyczne obejmują dietę z ograniczeniem białka naturalnego, leki detoksyfikacyjne tj. wiążące amoniak, transplantacja wątroby oraz leczenie objawowe. Leczenie pegzilarginazą, jako *de facto* enzymatyczna terapia substytucyjna, po rozpoczęciu powinno być kontynuowane do końca życia, chyba że wystąpią wskazania do jego przerwania, tj. m.in.: brak skuteczności w opinii lekarza prowadzącego, objawy nadwrażliwości na pegzilarginazę albo objawy indywidualnej nietolerancji takiej terapii lub inne zauważone objawy niepożądane terapii u pacjenta. W opinii wskazano również, że przed wdrożeniem opcji leczenia pegzilarginazą należałoby sprawdzić czy laboratoria metaboliczne są przygotowane do zastosowania zwalidowanych metod kontroli stężenia argininy. Zaznaczono także, że wymagane jest doświadczenie zawodowe lekarza lub personelu medycznego w decyzji o zastosowaniu ocenianej interwencji, a ze względu na przewlekłe stosowanie pegzilarginazy powinna być możliwa opcja podawania leku w domu pacjenta.

⁸ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [data dostępu: 12.01.2024].

Jako cele obecnego sposobu leczenia, dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska wyróżniła przeżycie pacjenta oraz prawidłowy rozwój somatyczny i intelektualny poprzez redukcję epizodów hiperamonemii i obserwowanych objawów klinicznych.

3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Do przedstawienia wpływu choroby na jakość życia pacjenta wykorzystano wagi niesprawności GBD (ang. *Global Burden of Disease*). W związku z brakiem wag niesprawności dla ocenianego wskazania, wybrano dwa zbliżone objawy charakteryzujące argininemię o niskiej (*Umiarkowane upośledzenie ruchowe i lekka niepełnosprawność intelektualna z powodu encefalopatii*) i wysokiej (*Ciężkie upośledzenie ruchowe i ciężka niepełnosprawność intelektualna z powodu encefalopatii*) wadze niesprawności.

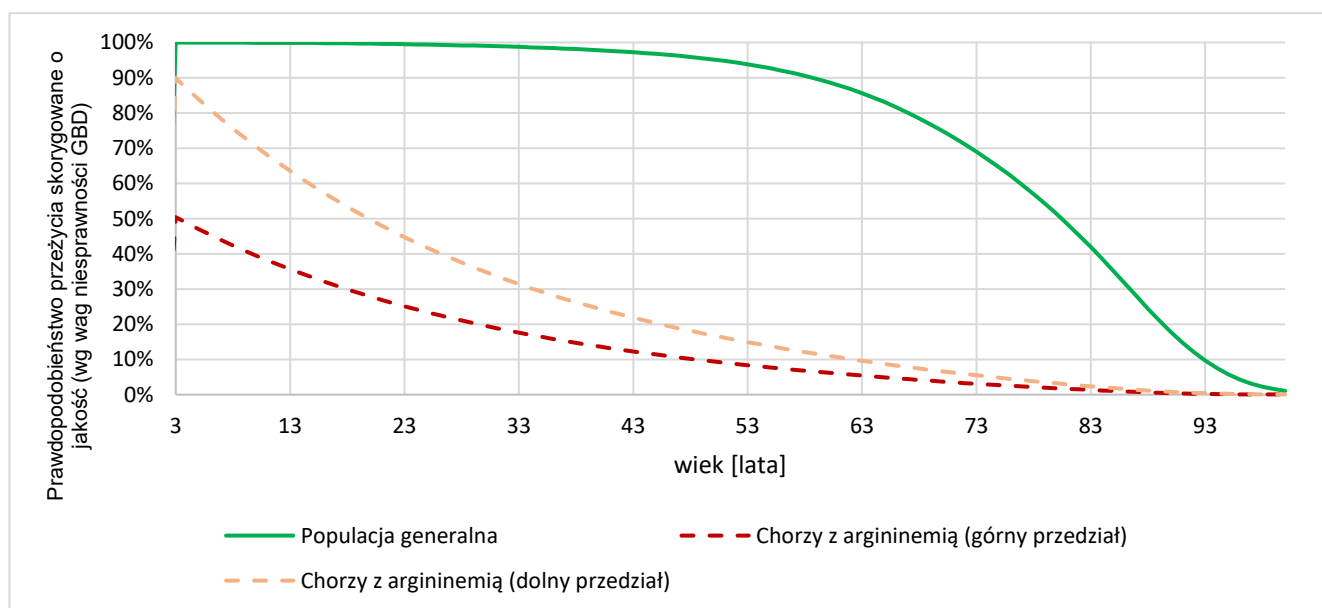
Tabela 4. Wagi niesprawności

Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Umiarkowane upośledzenie ruchowe i lekka niepełnosprawność intelektualna z powodu encefalopatii	Umiarkowane upośledzenie ruchowe i łagodne funkcjonowanie intelektualne	0,101 (0,066 – 0,146)
Ciężkie upośledzenie ruchowe i ciężka niepełnosprawność intelektualna z powodu encefalopatii	Poważne upośledzenie ruchowe z poważną niepełnosprawnością intelektualną	0,496 (0,355 – 0,641)

Źródło: <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights> [dostęp: 29.01.2024].

Ponieważ schorzenie ma podłoże genetyczne to występuje od urodzenia, natomiast pierwsze objawy choroby zaczynają być widoczne w pierwszych latach życia, w związku z czym jako początek choroby przyjęto wiek 3 lat. Należy pamiętać również, że nie ma danych dotyczących mediany przeżycia pacjentów z hiperargininemią. Wiadomo natomiast, że żyją oni krócej niż populacja generalna i znane są przypadki, gdzie chorzy dożywali ok. 40 lat⁹. Przyjęto jednak założenie, że mediana przeżycia wynosi 20 lat. Co więcej, hiperargininemia może się różnie manifestować a objawy mogą mieć różne nasilenie zatem przebieg choroby nie jest jednolity.

Na poniższym wykresie zestawiono krzywe dla obu wag niesprawności w porównaniu do populacji generalnej.



Wykres 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia skorygowanego o jakość (wg wag niesprawności GBD)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

Z uwagi na zidentyfikowanie istotnych ograniczeń oraz postawieniu wielu założeń powyższy wykres należy interpretować z dużą ostrożnością.

⁹ A. Schlune, S. vom Dahl, D. Häussinger, R. Ensenauer, E. Mayatepek, *Hyperargininemia due to arginase I deficiency: the original patients and their natural history, and a review of the literature*, Amino Acids. 2015 Sep;47(9):1751-62. doi: 10.1007/s00726-015-2032-z. Epub 2015 Jun 27. PMID: 26123990.

3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Niedobór arginazy-1 (ang. *arginase-1 deficiency*, ARG1-D) jest rzadką, neurodegeneracyjną, dziedziczną chorobą metaboliczną związaną z podwyższonym poziomem argininy i jej toksycznych metabolitów. ARG1-D wiąże się ze znacznym obniżeniem jakości życia i przedwczesną śmiercią. Jest to choroba autosomalna recesywna spowodowana niedoborem enzymu ARG1, który jest niezbędny w cyklu mocznikowym.

Odnalezione dokumenty wytycznych klinicznych i publikacje w znaczącej mierze dotyczą ogólnego postępowania w przypadku zaburzeń cyklu mocznikowego. Co więcej, większość rekomendacji dotyczy leczenia objawów choroby (głównie hiperamonemii). Wszystkie odnalezione dokumenty rekomendują ograniczenie białka w diecie (EIMD – kategoria D, AWMF i Häberle – jakość dowodów: umiarkowana). Ponadto, jako część leczenia dietetycznego rekomendują suplementację niezbędnych aminokwasów, zwłaszcza aminokwasów rozgałęzionych (EIMD – kategoria C, AWMF i Häberle – jakość dowodów: umiarkowana). We wszystkich odnalezionych dokumentach rekomenduje się stosowanie zmiataczy azotu w przewlekłej terapii farmakologicznej pacjentów z UCD. Dokumenty EIMD 2014 oraz NCIMD 2020 wymieniają benzoesan sodu oraz fenylomaślan sodu jako leczenie zmniejszające poziom amoniaku (EIMD – kategoria C). NORD 2024 do stosowanych opcji dodaje ponadto fenyllooctan sodu. Publikacja Häberle 2019 i dokument AWMF 2018 (których treść jest tożsama) wskazują także na możliwość zastosowania, oprócz wymienionych wcześniej substancji, fenylomaślanu glicerolu (AWMF i Häberle – jakość dowodów: umiarkowana). Ponadto, EIMD 2014, AWMF 2018 oraz Häberle 2019 rekomendują rozważenie przeszczepu wątroby u pacjentów z ciężką postacią UCD bez wystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie farmakologiczne (EIMD – kategoria C, AWMF i Häberle – jakość dowodów: umiarkowana).

Substancja czynna pegzylarginaza nie była wcześniej oceniana przez Agencję. Przedmiotem oceny AOTMiT były natomiast inne substancje, stosowane wspomagająco m.in. w leczeniu niedoboru arginazy-1: fenylomaślan glicerolu oraz EAA.

Aktualnie w Polsce refundowane opcje terapeutyczne obejmują fenylomaślan glicerolu (w ramach programu lekowego B.140. „Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2)”).

W opinii dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej do tej pory nie odnotowano żadnego przypadku ARG1-D w Polsce. Według częstości szacowanej w populacji europejskiej liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wynosi 1 przypadek na 3 lata. Zgodnie z opinią Eksperta aktualnie stosowane technologie medyczne obejmują dietę z ograniczeniem białka naturalnego, leki detoksyfikacyjne tj. wiążące amoniak, transplantacja wątroby oraz leczenie objawowe. Leczenie pegzilarginazą, jako *de facto* enzymatyczna terapia substytucyjna, po rozpoczęciu powinno być kontynuowane do końca życia, chyba że wystąpią wskazania do jego przerwania, tj. m.in.: brak skuteczności w opinii lekarza prowadzącego, objawy nadwrażliwości na pegzilarginazę albo objawy indywidualnej nietolerancji takiej terapii lub inne zauważone objawy niepożądane terapii u pacjenta. W opinii wskazano również, że przed wdrożeniem opcji leczenia pegzilarginazą należałoby sprawdzić czy laboratoria metaboliczne są przygotowane do zastosowania zwalidowanych metod kontroli stężenia argininy. Zaznaczono także, że wymagane jest doświadczenie zawodowe lekarza lub personelu medycznego w decyzji o zastosowaniu ocenianej interwencji, a ze względu na przewlekłe stosowanie pegzilarginazy powinna być możliwa opcja podawania leku w domu pacjenta. Jako cele obecnego sposobu leczenia, dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska wyróżniła przeżycie pacjenta oraz prawidłowy rozwój somatyczny i intelektualny poprzez redukcję epizodów hiperamonemii i obserwowanych objawów klinicznych.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Ze względu na fakt, że hiperargininemia należy do chorób rzadkich wielkość populacji docelowej oszacowano jedynie na podstawie danych literaturowych, danych statystycznych oraz opinii eksperckiej.

Według dostępnych źródeł, częstość występowania wnioskowanego wskazania oszacowano na 1 na 300 tys. – 1 mln urodzeń¹⁰. Zgodnie z informacjami zawartymi w raporcie GUSu w latach 2021 i 2022 w Polsce odnotowano odpowiednio 332 tys. oraz 305 tys. urodzeń¹¹. Założono zatem, że rocznie zostanie rozpoznany maksymalnie jeden pacjent z niedoborem arginazy-1 (ARG1-D).

Dodatkowo, na podstawie danych uzyskanych z NFZ dla AWA Ravicti, przedstawiono liczbę osób z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 E72.2 - Zaburzenia przemian cyklu mocznikowego. Należy wskazać, że kod ten obejmuje kilka jednostek chorobowych tj. argininemia, wydalanie z moczem sukcyloargininy, cytrolinemia, hiperamonemia. Klasyfikacja ICD-10 E72.2 obejmuje zatem szerszą populację niż oceniane wskazanie.

Tabela 5. Liczba osób z rozpoznaniem wg kodu ICD-10: E72.2

Populacja	2018	2019	2020	2021
Populacja pediatryczna (<18 r.ż)	25	29	39	30
Dorośli pacjenci	65	80	86	51
Łącznie	90	109	125	81

Źródło: AWA Ravicti s. 20–21.

Dodatkowo w AWA Ravicti, w ocenie Krajowego Konsultanta w dziedzinie pediatrii metabolicznej dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, obecna liczba chorych w Polsce i liczba nowych zachorowań dotyczących zaburzeń cyklu mocznikowego w ciągu roku w Polsce jest nieznaną z powodu braku rejestru krajowego. Z kolei w opracowaniu na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację dla preparatu EAA Supplement z 2021 roku, w ocenie eksperta, obecnie nie ma w Polsce żadnego pacjenta z rozpoznaniem hiperargininemii a szacunkowe, możliwe nowe zachorowania rocznie mieszczą się w zakresie 0–1.

Przyjęto zatem, że maksymalna roczna liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia ocenianą technologią będzie wynosiła 1. Biorąc pod uwagę, że aktualnie nie ma danych na temat chorych z niedoborem arginazy-1 w Polsce oraz rzadkość występowania tego schorzenia odstępiono od szacowania populacji i kumulacji pacjentów w kolejnych latach.

Należy pamiętać, że przedstawione powyżej szacowania obarczone są dużą niepewnością ze względu na ograniczony dostęp danych oraz przyjęcie szeregu założeń.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 1 (0 – 1).

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków hiperargininemii oszacowana została na 1 (0 – 1) osobę rocznie.

Lek stosowany jest ciągle. Ze względu na brak zarejestrowanych przypadków pacjentów z ocenianym wskazaniem oraz bardzo niską częstość występowania choroby zrezygnowano z szacowania populacji dla kolejnych lat.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

¹⁰ <https://rare-diseases.org/rare-diseases/arginase-deficiency/#affected> [dostęp: 09.01.2024]

¹¹ GUS 2022 s. 9.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji pegzylarginaza przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.4.

Podsumowanie/wnioski:

W wyniku wyszukiwania na stronie clinicaltrials.gov odnaleziono cztery badania kliniczne z zastosowaniem pegzylarginazy w leczeniu niedoboru arginazy-1. Badanie NCT03921541 stanowi główne badanie rejestracyjne dla leku Loargys i zostało szerzej opisane w niniejszym raporcie. Badanie NCT03378531 było badaniem fazy II, a jego celem było zbadanie długoterminowego bezpieczeństwa, tolerancji, immunogenności, farmakokinetyki i farmakodynamiki pegzylarginazy u pacjentów, którzy ukończyli badanie CAEB1102-101A tj. badania dotyczącego ustalania dawki. Wszystkie badania zostały zakończone (badanie NCT05676853 decyzją Sponsora). Żadne z badań nie było prowadzone w ośrodkach badawczych w Polsce.

5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Loargys (pegzylarginaza) we wskazaniu: w leczeniu niedoboru arginazy-1 (ARG1-D), znanego również pod nazwą hiperargininemii, u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 09.01.2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	osoby dorosłe, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starsze z niedoborem arginazy-1	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	pegzylarginaza	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.3 Opis badań

Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnych pierwotnych badań z randomizacją. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Loargys.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>CAEB1102-300A</p> <p>PEACE</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Aeglea Biotherapeutics</p>	<ul style="list-style-type: none"> – randomizowane (2:1); – wielośrodkowe; – fazy III; – podwójnie zaślepienie; • pierwsze 24 tygodnie były okresem „podwójnie zaślepionej randomizacji”, gdzie były dwa ramiona badania, interwencja i placebo • następnie wszyscy pacjenci przechodzili na leczenie ocenianą technologią i jedynie pierwsze 8 tygodni badania pozostało zaślepienie; po tym okresie pacjenci przechodzili do otwartego modelu badania; – kontrolowane placebo; – hipoteza: <i>superiority</i> – okres obserwacji: • data rozpoczęcia badania: 10.04.2019 r. • data zakończenia badania: 27.01.2023 r. 	<p>Osoby dorosłe i dzieci w wieku 2 lat i starsze z niedoborem arginazy-1.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Interwencja: 21 Placebo: 11</p> <p><u>Wiek:</u></p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> – mediana: 8,0 lat (zakres: 2-28); <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> – mediana: 12,0 lat (zakres: 5-29); <p><u>Płeć:</u></p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> – mężczyźni: 57,1%; – kobiety: 42,9%. <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> – mężczyźni: 63,6%; – kobiety: 36,4%. <p><u>Rasa:</u></p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> – biała: 47,6%; – azjatycka: 14,3%; – czarna/afroamerykańska: 0%; – inna: 28,6%; – wielorasowość: 4,8%; – nieznaną: 4,8%. <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> – biała: 36,4%; – azjatycka: 27,3%; – czarna/afroamerykańska: 18,2%; – inna: 0%; – wielorasowość: 9,1%; – nieznaną: 9,1%. 	<p><u>Interwencja:</u> pegzylarginaza</p> <p>Dawka początkowa 0,10 mg/kg, którą modyfikowano na podstawie stężenia argininy w osoczu, w zakresie 0,05 mg/kg do 0,2 mg/kg.</p> <p><u>Komparator:</u> placebo</p> <p>Ekwiwalent interwencji.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>Zmiana stężenia argininy w osoczu w stosunku do wartości wyjściowej po 24 tygodniach badanego leczenia.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 24. tygodniu w teście 2-minutowego marszu (ang. <i>2-Minute Walk Test</i>, 2MWT). • Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 24. tygodniu w pomiarze wskaźnika umiejętności motoryki dużej, część E (ang. <i>Gross Motor Function Measure Part E</i>, GMFM-E). • Odsetek uczestników z poziomami argininy w osoczu poniżej 200 µmol/L (poziom docelowy określony w wytycznych postępowania w chorobie) po 24 tygodniach leczenia. • Odsetek uczestników z poziomem argininy w osoczu między 40 a 115 µmol/L (normalny zakres dla argininy w osoczu) po 24 tygodniach. • Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej poziomu związków ornityny i guanidyny po 24 tygodniach leczenia. • Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 24. tygodniu w innych aspektach mobilności ocenianych za pomocą wskaźnika umiejętności motoryki dużej, część D (ang. <i>Gross Motor Function Measure Item D</i>, GMFM-D). • Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 24. tygodniu

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
				<p>w innych aspektach mobilności ocenianych za pomocą Skali Mobilności Funkcjonalnej (ang. <i>Functional Mobility Score, FMS</i>) mierzone w badaniach przesiewowych, w 12. i 24. tygodniu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 24. tygodniu w innych aspektach mobilności ocenianych za pomocą kwestionariusza oceny funkcji Gillette (ang. <i>Gillette Functional Assessment Questionnaire, GFAQ</i>) mierzone w badaniach przesiewowych, w 12. i 24. tygodniu. • Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej w 24. tygodniu w zakresie Zachowania adaptacyjnego oceniana za pomocą Skali Zachowania Adaptacyjnego Vinelanda (ang. <i>Vineland Adaptive Behavior Scale, Second Edition, (VABS)-II</i>) mierzone w BL (ang. <i>baseline</i>), 12. i 24. tygodniu. • Jakość życia (ang. <i>quality of life, QoL</i>) mierzona za pomocą PedsQL (ang. <i>Pediatric Quality of Life</i>) dla dzieci w wieku 2-18 lat, SF-36 (ang. <i>The Short Form (36) Health Survey</i>) dla osób dorosłych. • Liczba uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Loargys https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loargys-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 03.01.2024], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 09.01.2024].

5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 8. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Loargys

Badanie rejestracyjne	ChPL																																	
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji																																		
Dostarczenie przez uczestnika lub rodzica/opiekuna pisemnej świadomej zgody, która obejmuje zgodność z wymogami i ograniczeniami wymienionymi w formularzu świadomej zgody (ICF) oraz w protokole.	Brak odniesienia w ChPL.																																	
<p>Aktualna diagnoza ARG1-D udokumentowana w dokumentacji medycznej obejmująca 1 z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podwyższony poziom argininy w osoczu, • analiza mutacji, która prowadzi do wariantu patogennego, • zmniejszona aktywność arginazy RBC (ang. <i>red blood cell</i>). <p>Uczestnicy muszą również spełniać następujące kryteria dotyczące stężenia argininy w osoczu:</p> <p>a) Średnia wszystkich zmierzonych wartości argininy w osoczu w okresie badań przesiewowych przed wizytą randomizacyjną (wizyta 1, dzień 1 badania) wynosi $\geq 250 \mu\text{mol/l}$.</p> <p>b) Jeśli uczestnik jest poddawany ponownemu badaniu przesiewowemu, do oceny kwalifikowalności brane są pod uwagę tylko wartości z bieżącego okresu badania przesiewowego.</p>	<p>4.1 Wskazania do stosowania</p> <p>Produkt leczniczy Loargys jest wskazany do stosowania w leczeniu niedoboru arginazy-1 (ARG1-D), znanego również pod nazwą hiperargininemii, u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych.</p>																																	
Wiek ≥ 2 lat w dniu wyrażenia świadomej zgody.	<p>4.1 Wskazania do stosowania</p> <p>Produkt leczniczy Loargys jest wskazany do stosowania w leczeniu niedoboru arginazy-1 (ARG1-D), znanego również pod nazwą hiperargininemii, u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych.</p>																																	
<p>Możliwość oceny uczestnika pod kątem klinicznie istotnej zmiany w obrębie podmiotu (odpowiedź kliniczna) w co najmniej jednym elemencie jednej oceny uwzględnionej w kluczowych drugorzędowych/innych drugorzędowych punktach końcowych. Aby zostać uznanym za możliwego do oceny, uczestnik musi być w stanie ukończyć ocenę i musi mieć deficyt wyjściowy w co najmniej jednym elemencie, jak określono w protokole (tabela poniżej).</p> <p>Tabela 1. Definicja deficytu wyjściowego dla drugorzędowych punktów końcowych</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Domena</th> <th>Ocena</th> <th>Komponent</th> <th>Definicja deficytu wyjściowego</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="7">Mobilność</td> <td rowspan="6">Test chodu z pomiarem czasu</td> <td rowspan="6">2MWD (metry)</td> <td>Definicja deficytu wyjściowego dla 2MWT różni się w zależności od wieku i płci.</td> </tr> <tr> <td>Wiek</td> <td>Kobiety</td> <td>Mężczyźni</td> </tr> <tr> <td>3-5</td> <td><112,9</td> <td><110,6</td> </tr> <tr> <td>6-8</td> <td><155,8</td> <td><154,9</td> </tr> <tr> <td>9-11</td> <td><172,0</td> <td><169,9</td> </tr> <tr> <td>12-15</td> <td><168,7</td> <td><172,1</td> </tr> <tr> <td>16-17</td> <td><167,5</td> <td><173,4</td> </tr> <tr> <td>≥ 18</td> <td><142,4</td> <td><148,8</td> </tr> <tr> <td></td> <td>GMFM</td> <td>Część D Część E</td> <td><35 <68</td> </tr> </tbody> </table>	Domena	Ocena	Komponent	Definicja deficytu wyjściowego	Mobilność	Test chodu z pomiarem czasu	2MWD (metry)	Definicja deficytu wyjściowego dla 2MWT różni się w zależności od wieku i płci.	Wiek	Kobiety	Mężczyźni	3-5	<112,9	<110,6	6-8	<155,8	<154,9	9-11	<172,0	<169,9	12-15	<168,7	<172,1	16-17	<167,5	<173,4	≥ 18	<142,4	<148,8		GMFM	Część D Część E	<35 <68	Brak odniesienia w ChPL.
Domena	Ocena	Komponent	Definicja deficytu wyjściowego																															
Mobilność	Test chodu z pomiarem czasu	2MWD (metry)	Definicja deficytu wyjściowego dla 2MWT różni się w zależności od wieku i płci.																															
			Wiek	Kobiety				Mężczyźni																										
			3-5	<112,9				<110,6																										
			6-8	<155,8				<154,9																										
			9-11	<172,0		<169,9																												
			12-15	<168,7	<172,1																													
	16-17	<167,5	<173,4																															
≥ 18	<142,4	<148,8																																
	GMFM	Część D Część E	<35 <68																															

Badanie rejestracyjne	ChPL
2MWT – ang. <i>2-Minute Walk Test</i> ; 2MWD – ang. <i>2-Minute Walk Distance</i> ; GMFM – ang. <i>Gross Function Measure</i>	
Otrzymanie udokumentowanego potwierdzenia od badacza i/lub dietetyka, że uczestnik może utrzymać swoją dietę zgodnie z informacjami dietetycznymi przedstawionymi w protokole, tj. może utrzymać obecny poziom spożycia białka, w tym naturalne białko i suplementację EAA.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Dawkowanie</u> Produkt leczniczy Loargys jest przeznaczony do długotrwałego leczenia pacjentów z ARG1-D w połączeniu z indywidualnie dobranym leczeniem, takim jak ograniczanie białka w diecie, suplementacja aminokwasami i leczenie farmakologiczne, w tym z użyciem zmiataczy azotu.
Pacjenci otrzymujący terapię zmiatającą amoniak, leki przeciwpadaczkowe i/lub leki na spastyczność (np. baklofen) muszą przyjmować stabilną dawkę leku przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją i być gotowi do pozostania na stabilnej dawce podczas podwójnie ślepej próby i zaślepionych części kontrolnych badania.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Dawkowanie</u> Produkt leczniczy Loargys jest przeznaczony do długotrwałego leczenia pacjentów z ARG1-D w połączeniu z indywidualnie dobranym leczeniem, takim jak ograniczanie białka w diecie, suplementacja aminokwasami i leczenie farmakologiczne, w tym z użyciem zmiataczy azotu.
W badaniu mogą uczestniczyć kobiety i mężczyźni. Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z surowicy w okresie badań przesiewowych przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku oraz ujemny wynik testu ciążowego z moczu w dniu podania pierwszej dawki, przed jej podaniem. Jeśli uczestnik (mężczyzna lub kobieta) angażuje się w aktywność seksualną, która może prowadzić do ciąży, musi być chirurgicznie pozbawiony płodności, po menopauzie (brak miesiączki przez 12 miesięcy bez alternatywnej przyczyny medycznej lub wysoki poziom FSH w zakresie pomenopauzalnym u kobiet niestosujących antykoncepcji hormonalnej lub hormonalnej terapii zastępczej) lub musi wyrazić zgodę na stosowanie wysoce skutecznej metody kontroli urodzeń podczas badania i przez co najmniej 30 dni po ostatnim podaniu badanego leku. Wysoce skuteczne metody antykoncepcji obejmują: złożoną (zawierającą estrogen i progestagen) antykoncepcję hormonalną związaną z hamowaniem owulacji; antykoncepcję hormonalną zawierającą wyłącznie progesteron, związaną z hamowaniem owulacji; wkładkę wewnątrzmaciczną (ang. <i>intrauterine device</i> , IUD); wewnątrzmaciczny system uwalniający hormony (ang. <i>intrauterine hormone-releasing system</i> , IUS); lub abstynencję (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych przez cały okres ryzyka związanego z badaniem leczeniem).	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Ciąża</u> (...) Nie zaleca się stosowania pegzylarginazy w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Wystąpienie epizodu hiperamonemii (definiowany jako zdarzenie, w którym u pacjenta wystąpił poziom amoniaku $\geq 100 \mu\text{M}$ z 1 lub więcej objawami związanymi z hiperamonemią wymagającymi hospitalizacji lub leczenia na oddziale ratunkowym) w ciągu 6 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.	Brak odniesienia w ChPL.
Aktywna infekcja wymagająca leczenia przeciwniektynowego w ciągu 3 tygodni przed podaniem pierwszej dawki.	Brak odniesienia w ChPL.
Znane aktywne zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub wirusowym zapaleniem wątroby typu C.	Brak odniesienia w ChPL.
Ekstremalny deficyt mobilności, zdefiniowany jako niezdolność do bycia ocenianym w skali GFAQ lub wynik 1 w skali GFAQ.	Brak odniesienia w ChPL.
Inne schorzenia lub choroby współistniejące, które w opinii badacza mogłyby zakłócić zgodność z badaniem lub interpretację danych (np. ciężka niepełnosprawność intelektualna uniemożliwiająca wymagane oceny badania).	Brak odniesienia w ChPL.
Uczestnictwo w poprzednim badaniu interwencyjnym z pegzilarginazą.	Brak odniesienia w ChPL.

Badanie rejestracyjne	ChPL
Nadwrażliwość na glikol polietylenowy (PEG), która w ocenie badacza naraża uczestnika na niedopuszczalne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych.	4.3 Przeciwwskazania Ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (...).
Leczenie schematami zawierającymi toksynę botulinową lub planowanie rozpoczęcia leczenia podczas podwójnie zaślepionych lub zaślepionych części kontrolnych badania lub leczenie chirurgiczne lub leczenie toksyną botulinową z powodu powikłań związanych ze spastycznością w ciągu 16 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.	Brak odniesienia w ChPL.
Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym lub otrzymanie jakiegokolwiek badanego środka leczniczego w ciągu 30 dni (lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który z okresów jest dłuższy) przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejszy przeszczep wątroby lub krwiotwórczy.	Brak odniesienia w ChPL.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Loargys https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loargys-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 03.01.2024], ChPL Loargys https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/loargys-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 03.01.2023] i <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 08.01.2024].

Podsumowanie/wnioski:

Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu rejestracyjnym zostały opisane szerzej niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. W badaniu rejestracyjnym populacja została bardziej wyselekcjonowana, a kryteriami wyłączenia z badania były m.in.: wcześniejszy przeszczep wątroby lub krwiotwórczy, ekstremalny deficyt mobilności czy aktywne zarażenia wirusowe (HIV, WZW B i C).

5.5 Ocena jakości badań

5.5.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 dla badań RCT.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego CAEB1102-300A.

Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	pewne zastrzeżenia
Brakujące dane o wynikach	pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	pewne zastrzeżenia
Ogólne ryzyko błędu	wysokie

WNIOSKI:

W 4 na 5 domen zidentyfikowano pewne zastrzeżenia w ocenie ryzyka błędu systematycznego:

- Istniały dysproporcje na początku badania na niekorzyść grupy placebo, z wyższym poziomem argininy w osoczu, wyższym wiekiem, wyższym wskaźnikiem korzystania z urządzeń wspomagających chodzenie i krótszym 2MWD.
- Liczba odchyień od protokołu — również poza pandemią COVID — była wysoka (w momencie daty odcięcia 81,3% badanych doświadczyło co najmniej 1 istotnego odstępstwa od protokołu; w tym 76,2% (N=16) w grupie pegzilarginazy i 90,9% (N=10) w grupie placebo doświadczyło co najmniej 1 istotnego odstępstwa od protokołu).
- Podczas randomizacji badani byli stratyfikowani według nasilenia wcześniejszej hiperamonemii w wywiadzie. Czynniki stratyfikacji nie zostały uwzględnione w pierwotnej analizie skuteczności, co powinno zostać wykonane.
- W literaturze opisano przypadki pacjentów w średnim wieku. Wyniki dotyczące skuteczności u nastolatków i młodych dorosłych w odniesieniu do starszych pacjentów mogą być trudne do ekstrapolacji, ponieważ odwracalność objawów klinicznych może być niekompletna u starszych pacjentów z długotrwałym unieruchomieniem i uszkodzeniami neurologicznymi.
- Dane z badań nie są uważane za wyczerpujące, zwłaszcza że brakuje długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, a także istnieją pewne wątpliwości dotyczące optymalnej dawki.

Ze względu na powyższe, ogólne ryzyko błędu oceniono jako wysokie.

5.5.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym jako komparator zastosowano placebo. Wybór kontroli placebo został uznany za odpowiedni, ponieważ obecnie nie są dostępne żadne farmakologiczne metody leczenia tej choroby.

5.5.3. Opis punktów końcowych

Badanie CAEB1102-300A:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności.
- Jakości życia:

-
- formularz PedsQL dla dzieci w wieku 2-18 lat, SF-36 dla osób dorosłych.
 - Wyleczenia:
 - brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia.
 - Wybranych zastępczych punktów końcowych:
 - pierwszorzędnym punktem końcowym jest zmiana stężenia argininy w osoczu w stosunku do wartości wyjściowej po 24 tygodniach od rozpoczęcia leczenia;
 - dwoma kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były:
 - średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 24. tygodniu w teście 2-minutowego marszu (ang. *2-minute walk test*, 2MWT), oraz
 - średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 24. tygodniu w skali wskaźników umiejętności motoryki dużej, część E (ang. *Gross Motor Function Measure-88 part E*, GMFM-E);
 - pozostałe drugorzędowe punkty końcowe:
 - odsetek pacjentów uzyskujących stężenie argininy w osoczu poniżej wartości docelowej według wytycznych dotyczących leczenia (<200 µM) w 24 tygodniu leczenia,
 - odsetek pacjentów uzyskujących stężenie argininy w osoczu w prawidłowym zakresie (40-115 µM) w 24 tygodniu leczenia,
 - średnia zmiana ornityny i związków guanidyny w stosunku do wartości wyjściowej po 24. tygodniach leczenia,
 - średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 24. tygodniu w skali wskaźników umiejętności motoryki dużej, część D (GMFM-D, pozycja stojąca).
 - Bezpieczeństwa:
 - liczba uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Loargys.
- Wysoka liczba odchyień od protokołu.

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- nieliczna populacja (<100);
- krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu;
- brak punktów końcowych odnoszących się do przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS);
- brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia;
- populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem wieku oraz określonych parametrów biochemicznych, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych;
- zarówno pierwszorzędowy, jak i niektóre drugorzędowe punkty końcowe, które były oceniane statystycznie, mają charakter parametrów farmakodynamicznych i nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta jako takie.

5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby.
- Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Loargys u pacjentów z niedoborem arginazy-1 (ARG1-D), znanej również pod nazwą hiperargininemia, dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych, oceniano w wieloośrodkowym badaniu III fazy. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest

brak punktów końcowych odnoszących się do przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu CAEB1102-300A jest mała liczebność próby, wyselekcjonowana populacja oraz duża ilość odstępstw od protokołu.

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych w głównym badaniu rejestracyjnym CAEB1102-300A.

Jakość życia

Ocena pediatryczna QoL wskazywały na niewielką zmianę liczbową w stosunku do wartości wyjściowej na korzyść pegzilarginazy. Zgodnie z oceną wg skali CGIC (ang. *Clinical Global Impression of Change*) i CaGIC (ang. *Caregiver Global Impression of Change*) nie wykazano różnicy w porównaniu z placebo.

Nie udostępniono dokładniejszych danych dotyczących jakości życia, w związku z czym wnioskowanie w zakresie wpływu ocenianej technologii na ten punkt końcowy jest niemożliwe do wykonania.

Poziom argininy w 24. tygodniu

Na początku badania średnie arytmetyczne (SD) poziomy argininy w osoczu były niższe w grupie otrzymującej pegzilarginazę (354,0 µM [1,30 µM]) niż w grupie placebo (464,7 µM [1,21 µM]).

Dla poziomów argininy w osoczu w 24. tygodniu, względna średnia geometryczna stosunku najmniejszych kwadratów (ang. *geometric least squares mean ratio*) dla zmiany (pegzylarginaza/placebo) wyniosła 0,233 (95% CI: 0,165; 0,329). Oznacza to, że pegzilarginaza wykazała 76,7% (95% CI: 67,1; 83,5%) zmniejszenie średniego wskaźnika GLS (ang. *geometric least squares*) dla zmiany argininy w osoczu w 24. tygodniu od wartości wyjściowej w porównaniu z placebo. Leczenie pegzilarginazą spowodowało statystycznie istotne zmniejszenie ($p < 0,0001$) stężenia argininy w osoczu w porównaniu z placebo, które osiągnęło optymalną redukcję w 8. tygodniu i utrzymywało się do końca fazy DB (ang. *double-blind*) tego badania w 24. tygodniu.

Analiza wrażliwości obejmowała test sumy rang Wilcozona i model mieszany dla powtarzanych pomiarów (ang. *Mixed Model Repeated Measures*, MMRM) z surowymi danymi. Zarówno wyniki analizy wrażliwości, jak i analizy post-hoc PP (ang. *Per-Protocol*) były zgodne z wynikami analizy pierwotnej ($p < 0,0001$).

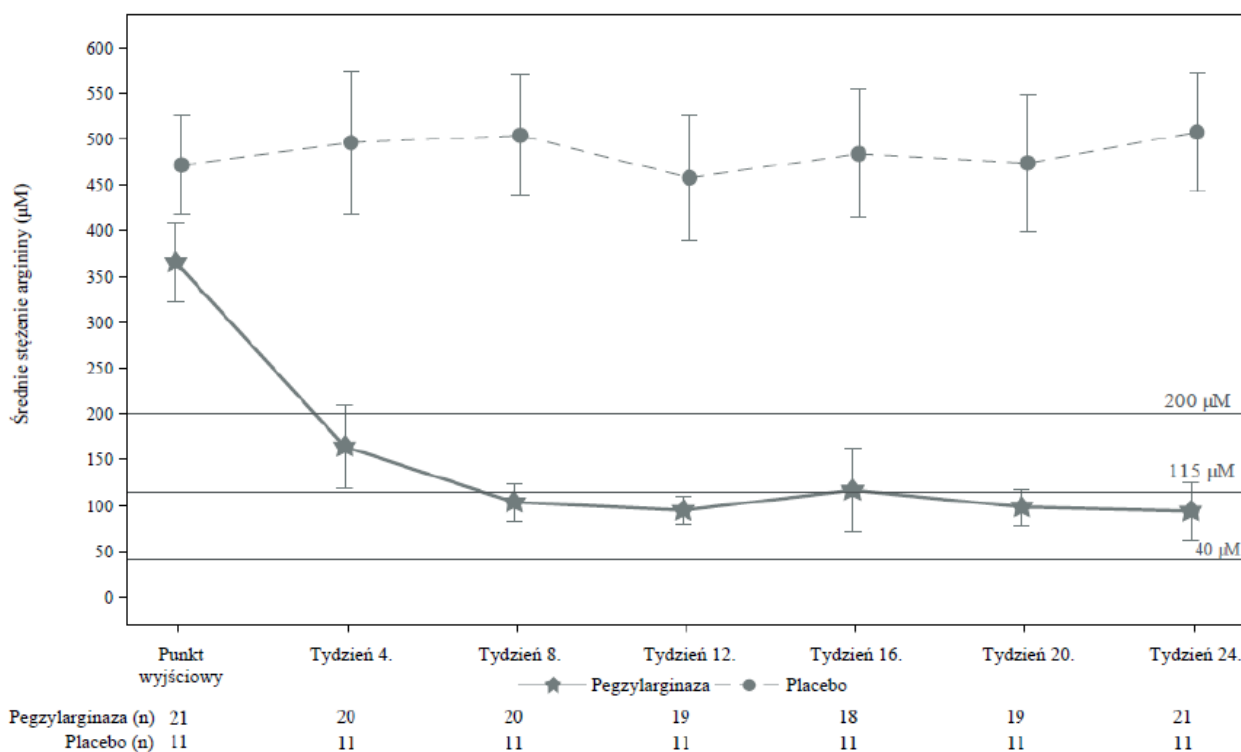
Tabela 10. Wyniki pierwotnej analizy skuteczności (analiza MMRM zmiany stężenia argininy przekształcona logarytmicznie od wartości wyjściowej do 24. tygodnia) w okresie DB, FAS

Leczenie (N)	Średnia geometryczna na początku badania	Średnia geometryczna w 24. tygodniu	Stosunek średniej geometrycznej dla zmiany (tydzień 24/początek badania)	Średnia GLS w 24. tygodniu ^a	Stosunek średniej GLS dla zmiany (tydzień 24/początek badania) (95% CI) ^a	Procentowe zmniejszenie średniej GLS w tygodniu 24 w porównaniu do wartości wyjściowej (%) (95% CI) ^a
Pegzilarginaza (N=21)	354,0	86,4	0,244	90,7	0,233 (-2,000; 2,467)	76,7 (-146,7; 300,1)%
Placebo (N=11)	464,7	426,5	0,918	389,6	1,000 (-1,324; 3,324)	0,0 (-234,4; 232,4)%
Efekt leczenia (pegzilarginaza vs. placebo)						Wartość p
Względny stosunek średniej GLS dla zmiany (leczenia/placebo) (95% CI) ^a			0,233 (0,165; 0,329)			<0,0001
Procentowe zmniejszenie stosunku średniej GLS dla zmiany (leczenia/placebo) (95% CI) ^a			76,6 (67,1; 83,5)			

N - liczba uczestników uwzględnionych w analizie, CI - przedział ufności

^a Na podstawie MMRM przy użyciu danych przekształconych logarytmicznie z wizytą, badanym leczeniem i interakcją między wizytą a badanym leczeniem jako stałymi efektami, i zarejestrowana wartość bazowa uwzględniona jako zmienna towarzysząca. Domyślny typ struktury współzmiennnej = nieustrukturyzowana.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Loargys https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loargys-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 03.01.2024], str. 77.



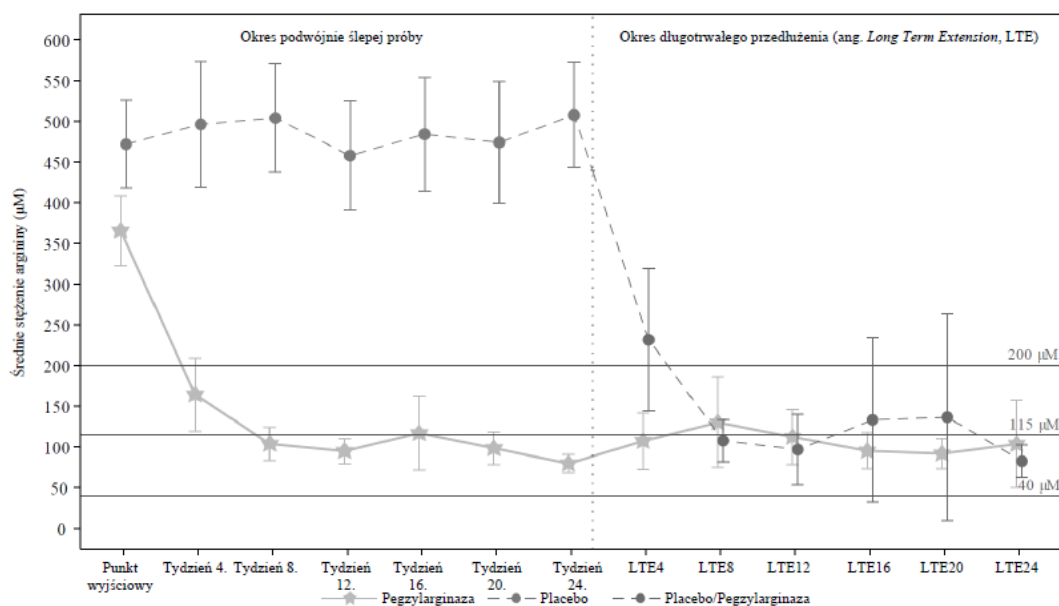
Rysunek 1. Podsumowanie średniej najmniejszych kwadratów (95% CI) stężeń argininy w czasie 168 godzin po podaniu dawki (µM) w czasie w badaniu 300A z podwójnie ślełą próbą

Uwagi: Zalecenie medyczne dla argininy w osoczu: <200 µM; prawidłowy zakres zdefiniowany jako 40–115 µM w badaniu klinicznym. W przypadku brakujących wartości w 24. tygodniu zastosowano technikę LOCF, w której brakujące dane zastępuje się ostatnim dostępnym pomiarem (ang. *last observation carried forward*, LOCF).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Loargys s. 10.

Dzieci, młodzież i dorośli, którzy uczestniczyli w okresie podwójnie ślepej próby w badaniu 300A, kwalifikowali się do kontynuowania leczenia w okresie przedłużenia prowadzonego metodą otwartej próby z pegzylarginazą podawaną raz w tygodniu. W okresie przedłużenia badania wzięło udział trzydziestu jeden (n=20 pegzylarginaza i n=11 placebo) z 32 pacjentów. Osoby, które wcześniej otrzymywały pegzylarginazę, przestawiono na schemat podawania podskórnego najwcześniej po 8 tygodniach leczenia dożylnego. Mediana czasu trwania ekspozycji na pegzylarginazę wynosiła 31 tygodni (zakres: od 1 do 102 tygodni).

Pacjenci początkowo przydzieleni losowo do grupy placebo i leczenia pegzylarginazą w okresie przedłużenia prowadzonego metodą otwartej próby również wykazywali podobne zmniejszenie średniego stężenia argininy w osoczu w stosunku do wartości wyjściowej.



Rysunek 2. Podsumowanie średnich stężeń arginy w czasie 168 godzin po podaniu dawki (µM) w okresach badania 300A z podwójnie ślełą próbą i długotrwałego przedłużonego badania

Uwagi: Pokazany jest 95% przedział ufności średniej; zalecenie medyczne dla arginy w osoczu: <200 µM; prawidłowy zakres zdefiniowany jako 40–115 µM w badaniu klinicznym.

Źródło: ChPL Loargys, s.12.

Wskaźnik umiejętności motoryki dużej, część E (GMFM-E – chodzenie, bieganie, skakanie)

U jednego uczestnika w grupie pegzilarginazy nie przeprowadzono oceny w 24. tygodniu, ponieważ uczestnik wycofał się z badania w 6. tygodniu (nie zaplanowano imputacji brakujących danych dla drugorzędowych punktów końcowych).

Formularz składa się z 24 pytań, które są wykorzystywane do obliczenia całkowitego wyniku części E; ostateczny wynik jest liczbą całkowitą od 0 do 72. Minimalna klinicznie istotna różnica (ang. *minimal clinically important difference*, MCID) została predefiniowana przez badacza na podstawie dostępnej literatury i dla GMFM-E wynosiła odpowiednio zmianę $\geq 4,0$ dla GMFCS I (pacjenci chodzący samodzielnie), $\geq 2,8$ dla GMFCS II (pacjenci chodzący z ograniczeniami) i $\geq 1,8$ dla GMFCS III (pacjenci chodzący z użyciem przyrządu ręcznego).

Średni wynik GMFM-E w grupie pegzilarginazy wzrósł o 4,2 punktu od wartości wyjściowej do 24. tygodnia, w porównaniu ze spadkiem o -0,4 punktu w grupie placebo, co dało różnicę średnich obliczoną metodą najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares*, LS) wynoszącą 4,6 punktu w 24. tygodniu (95% CI: -1,1; 10,2, $p=0,1087$).

Tabela 11. Podsumowanie poprawy wyniku GMFM-E w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej, w okresie DB, FAS

	Wartość wyjściowa		24. tydzień	
	Pegzilarginaza (N=21)	Placebo (N=11)	Pegzilarginaza (N=21)	Placebo (N=11)
Średnia (SD)	48,3 (19,93)	46,5 (24,56)	52,0 (21,27)	46,1 (25,71)
Mediana	53,0	56,0	57,0	59,0
Min, Max	5; 71	0; 72	2; 72	0; 71
średnia LS ^a			52,4	47,8
Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia			N=20	N=10
średnia LS ^a			4,2	-0,4
różnica średnich LS (Pegzilarginaza–Placebo) ^a			4,6	
95% CI dla różnica średnich LS ^a			-1,1; 10,2	

	Wartość wyjściowa		24. tydzień	
	Pegzilarginaza (N=21)	Placebo (N=11)	Pegzilarginaza (N=21)	Placebo (N=11)
Wartość p – MMRM ^a			0,1087	
Wartość p WRS ^b			0,3207	

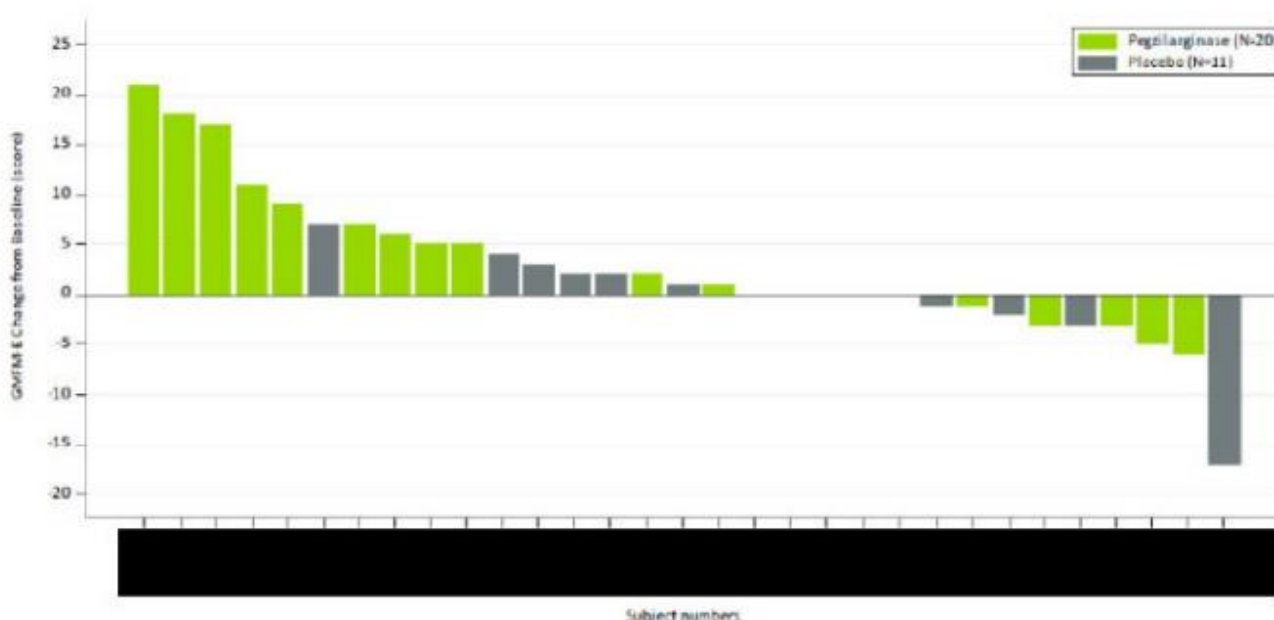
a – Na podstawie MMRM przy użyciu danych przekształconych logarymicznie z wizytą, badanym leczeniem i interakcją między wizytą a badanym leczeniem jako stałymi efektami, i zarejestrowana wartość bazowa uwzględniona jako zmienna towarzysząca. Domyślny typ struktury współzmiennnej = nieustrukturyzowana.

b – Analiza wrażliwości oparta na teście WRS.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Loargys https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loargys-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 03.01.2024], str. 79.

Ocena wrażliwości post-hoc GMFM-E z wyłączeniem uczestnika z niekompletnym wynikiem wyjściowym wykazała podobny efekt (różnica średnich LS 4,8, 95% CI: -1,1; 10,2).

Podobny odsetek pacjentów w grupie pegzilarginazy (55,0%, n=11) odnotował poprawę w zakresie zmiany GMFM-E od wartości wyjściowej w porównaniu z grupą placebo (54,5%, n=6). Jednak skala poprawy była ogólnie większa u pacjentów otrzymujących pegzilarginazę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.



Rysunek 3. Wykres kaskadowy zmiany GMFM-E w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej w okresie DB, FAS

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Loargys https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loargys-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 03.01.2024], str. 80.

Test 2-minutowego marszu (2MWT)

MCID został określony jako zmiana o $\geq 9\%$ w przebytych dystansie (w metrach).

U jednego uczestnika w grupie pegzilarginazy, który ukończył fazę DB, brakowało oceny wyjściowej ze względu na jego młody wiek (<3 lat) w momencie rozpoczęcia badania (2MWT nie można było wiarygodnie ocenić w tej grupie wiekowej; zostało to predefiniowane w protokole). Jeden uczestnik w grupie placebo nie został poddany ocenie w 24. tygodniu z powodu bólu w kolanie, a jeden uczestnik w grupie pegzilarginazy nie miał oceny w 24. tygodniu, ponieważ wycofał się z badania w 6. tygodniu, a dla drugorzędowych punktów końcowych, zgodnie z protokołem, nie zaplanowano imputowania brakujących danych. Ponadto, jeden uczestnik w grupie placebo nie poruszał się na początku badania i był uzależniony od wózka inwalidzkiego.

Na początku badania średni (SD) dystans pokonany w ciągu 2 minut przez osoby, który otrzymywały pegzilarginazę był dłuższy w porównaniu z osobami, które otrzymywały placebo (109,0 metrów (55,76 metra) vs. 99,9 metrów (49,00 metrów)). Ponadto, średni dystans pokonany w ciągu 2 minut w grupie pegzilarginazy zwiększył się o 7,4 metra (19/21 badanych) od wartości wyjściowej do 24. tygodnia, w porównaniu ze wzrostem

o 1,9 metra (10/11 badanych) w grupie placebo. Różnica średnich LS wynosiła więc 5,5 metra (95% CI: -15,6; 26,7, p=0,5961)

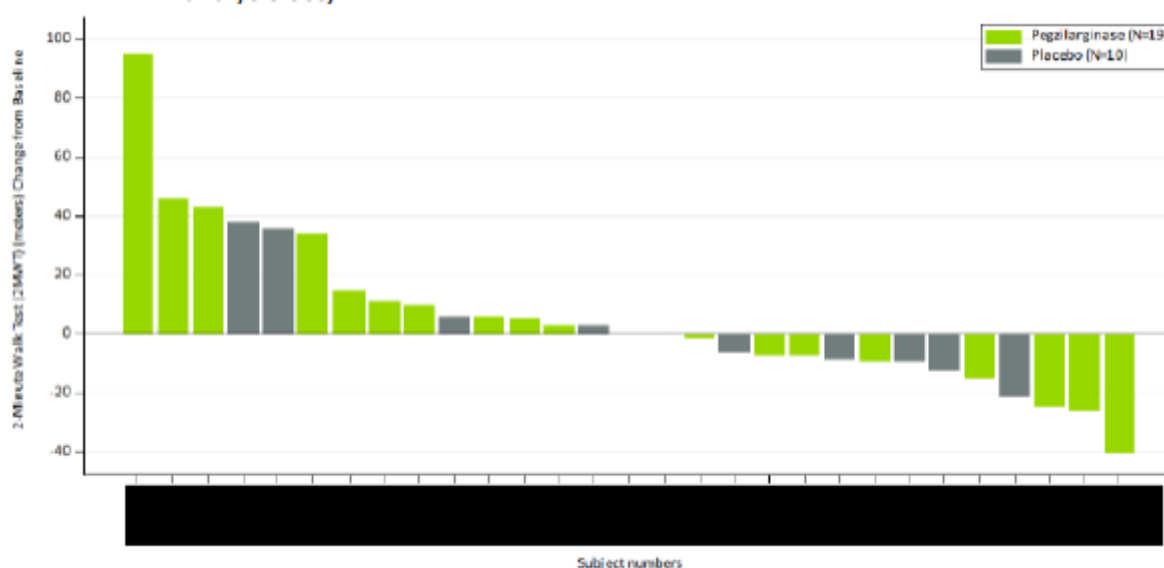
Tabela 12. Podsumowanie poprawy wyniku 2MWT w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej, w okresie DB, FAS

	Wartość wyjściowa		24. tydzień	
	Pegzilarginaza (N=20)	Placebo (N=11)	Pegzilarginaza (N=20)	Placebo (N=11)
Średnia (SD)	109,0 (55,76)	99,9 (49,00)	115,9 (51,81)	102,3 (51,10)
Mediana	122,0	102,0	124,5	117,0
Min, Max	2, 202	0, 171	1,0; 176,0	0; 163,0
średnia LS ^a			113,2	107,7
Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia			N=19	N=10
średnia LS ^a			7,4	1,9
różnica średnich LS (Pegzilarginaza–Placebo) ^a			5,5	
95% CI dla różnica średnich LS ^a			-15,6; 26,7	
Wartość p – MMRM ^a			0,5961	
Wartość p WRS ^b			0,6599	

a – Na podstawie MMRM przy użyciu danych przekształconych logarymicznie z wizytą, badanym leczeniem i interakcją między wizytą a badanym leczeniem jako stałymi efektami, i zarejestrowana wartość bazowa uwzględniona jako zmienna towarzysząca. Domyślny typ struktury współzmiennnej = nieustrukturyzowana.

b – Analiza wrażliwości oparta na teście WRS.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Loargys https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loargys-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 03.01.2024], str. 81.



Rysunek 4. Wykres kaskadowy zmiany 2MWT w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej w okresie DB, FAS

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Loargys https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loargys-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 03.01.2024], str. 81.

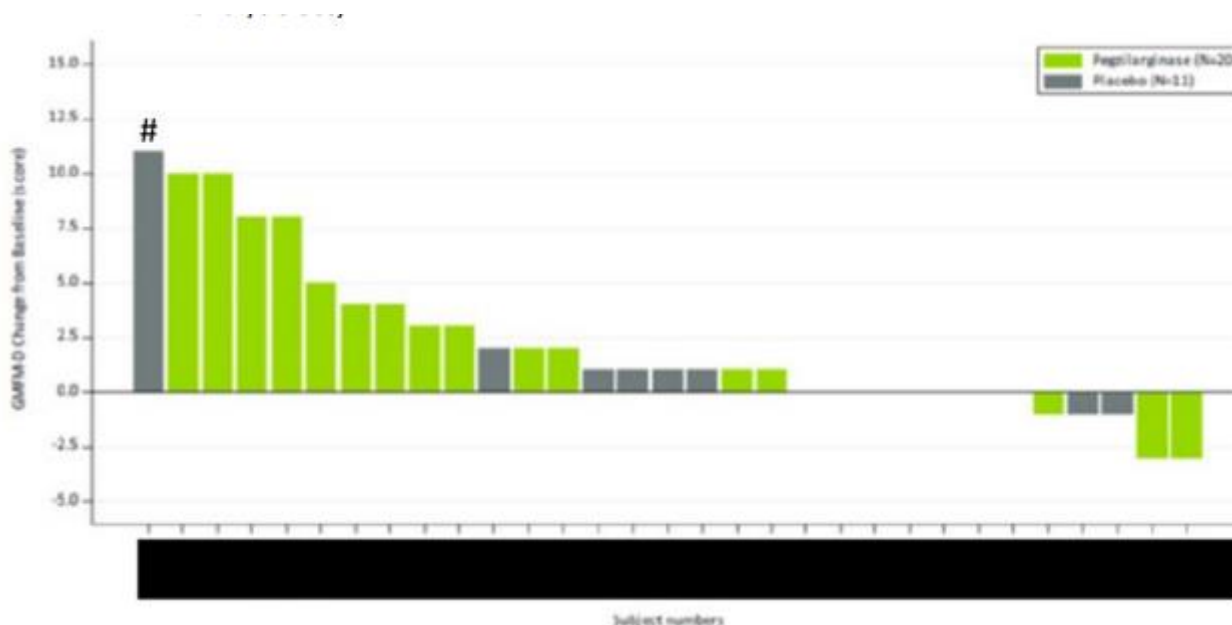
Wyniki dla dwóch kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (ocena GMFM-E oraz 2MWT) nie osiągnęły istotności statystycznej, w związku z czym skuteczność ocenianej technologii w tym zakresie po 24 tygodniach jest niepewna. Istniała jednak tendencja, że odpowiedź na leczenie była bardziej wyraźna u pacjentów z gorszymi funkcjami motorycznymi, w porównaniu z pacjentami, których funkcje motoryczne na początku badania były łagodnie upośledzone. Wnioskodawca wyjaśnił, że było to prawdopodobnie spowodowane faktem, że pacjenci z klasą GMFCS I często osiągają najwyższy wynik funkcji motorycznych lub są blisko niego, co ogranicza możliwości poprawy (efekt pułapowy).

Odsetek pacjentów uzyskujących stężenie argininy w osoczu poniżej wartości docelowej według wytycznych dotyczących leczenia (<200 µM) w 24 tygodniu leczenia

W 24. tygodniu 90,5% (95% CI 71,5; 100) pacjentów w grupie pegzilarginazy spełniło kryteria odpowiedzi na leczenie, osiągając wartości argininy poniżej 200 µM, co jest celem leczenia zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia ARG1-D. Odpowiedź była taka sama dla osób, które osiągnęły wartości argininy w normalnym zakresie (≥40 µM do ≤115 µM). Żaden z pacjentów w grupie placebo nie spełnił żadnego z kryteriów odpowiedzi.

Wskaźnik umiejętności motoryki dużej, część D (GMFM-D, pozycja stojąca)

Średnie wyniki GMFM-d na początku badania były podobne dla każdej z grup. W przypadku FAS różnica średnich LS od wartości wyjściowej wynosiła 1,4 (95% CI: -1,4; 4,2). Po przeprowadzeniu analizy post-hoc, z grupy placebo wykluczono osobę odstającą, która nie była badana na początku badania i miała błędnie wpisane zero dla wyniku wyjściowego. Średni wynik GMFM-D w grupie pegzilarginazy wzrósł o 2,7 punktu od początku badania do 24. tygodnia, w porównaniu ze wzrostem o 0,4 punktu w grupie placebo, co dało różnicę średnich LS wynoszącą 2,3 punktu (95% CI: -0,4; 4,9).



Rysunek 5. Wykres kaskadowy zmiany GMFM-D w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej w okresie DB, FAS

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Loargys https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loargys-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 03.01.2024], str. 82.

Podczas przedłużenia badania prowadzonego metodą otwartej próby, u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali pegzilarginazę, wykazano trwałą poprawę stężenia argininy w osoczu, wyników GMFM-E i GMFM-D oraz 2MWT.

Zmiany poziomu związków guanidyny (ang. Guanidino Compounds, GC) w 24. tygodniu

W grupie pegzilarginazy spadki średnich poziomów wszystkich 4 GC (ARGA (kwas arginowy), GAA (kwas guanidynoocetowy), GVA (kwas alfa-keto-δ-guanidynowalerianowy) i NAArg (alfa-N-acetyloarginina)) utrzymywały się w czasie do 24. tygodnia fazy DB. W 24. tygodniu pegzilarginaza wykazała redukcję 4 GC na poziomie 50% do 70% w porównaniu z placebo (stosunek średnich geometrycznych). W grupie placebo poziomy wszystkich 4 GC zmieniały się w czasie, ale pozostawały podobne do poziomów wyjściowych.

Dieta

Wyższy odsetek badanych w grupie pegzilarginazy niż placebo spożywał >15% całkowitej liczby kalorii dziennie w porównaniu do wartości wyjściowej (38,1% vs. 18,2%). Podobne wyniki odnotowano w przypadku całkowitego spożycia białka (w tym białka naturalnego i EAA): 42,9% pacjentów w grupie pegzilarginazy w porównaniu do 18,2% w grupie placebo spożyło >15% całkowitego białka w porównaniu do wartości wyjściowej.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Niezależny przegląd danych dotyczących bezpieczeństwa został przeprowadzony przez komisję monitorującą bezpieczeństwo danych w badaniach 101A i 102A oraz komisję ds. oceny bezpieczeństwa w badaniu 300A. Łącznie 48 pacjentów z ARG1-D zostało poddanych ekspozycji na pegzilarginazę w trzech badaniach.

Pierwsze 2 badania były otwartymi, wielośrodkowymi badaniami prowadzonymi seryjnie na tych samych uczestnikach: Badanie 101A (zakończone badanie ustalające dawkę) i jego długoterminowe przedłużenie (ang. *long-term extension*, LTE) badanie 102A.

Do badania 101A włączono łącznie 16 uczestników w wieku 2 lat i starszych z udokumentowaną diagnozą ARG1-D. Spośród tych uczestników 14 osób ukończyło to badanie i wszyscy oni zostali włączeni do badania 102A.

Trzecie badanie, badanie 300A, to wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie fazy 3 z udziałem osób w wieku ≥ 2 lat z ARG1-D, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii. Badanie obejmowało 24-tygodniowy okres DB, w którym 32 uczestników randomizowano w stosunku 2:1 odpowiednio do pegzilarginazy lub placebo. Trzydziestu jeden uczestników ukończyło

24-tygodniowy okres DB i rozpoczęło otwarty okres LTE trwający do 150 tygodni, w którym wszyscy uczestnicy otrzymywali pegzilarginazę.

W momencie odcięcia danych, populacja dotycząca bezpieczeństwa obejmowała 48 pacjentów leczonych pegzilarginazą i liczyła łącznie 3440 osobotygodni ekspozycji na pegzilarginazę. Ponad połowa badanych (n=28) była leczona pegzilarginazą przez >1 rok, a ponad jedna czwarta badanych była leczona pegzilarginazą przez >2 lata (maksymalnie 3,8 roku). Średni czas trwania ekspozycji wynosił 29,0 tygodni w przypadku podawania dożylnego i 60,2 tygodni w przypadku podawania podskórnego.

U zdecydowanej większości pacjentów wystąpiło jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych. Żadne z nich nie doprowadziło do zmniejszenia dawki lub wycofania się z badania. Tymczasowe przerwy w dawkowaniu pegzilarginazy były częste: 47,9% pacjentów miało jedną lub więcej przerw z powodu TEAE. Co więcej, występowały one częściej niż w przypadku placebo w kontrolowanej fazie badania. Częstość występowania TEAE była ogólnie wyższa w przypadku podawania dożylnego niż podawania podskórnego (35/48, 72,9% w porównaniu z 20/34, 58,8%).

Najczęściej zgłaszanymi TEAE w ujęciu SOC (*System Organ Class*), które były częściej zgłaszane dla pegzilarginazy niż placebo w badaniu 300A, były infekcje i zakażenia [8 (38,1%) vs 1 (9,1%)], zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania [7 (33,3%) vs brak dla placebo], urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (5 (23,8%) vs. brak dla placebo) oraz zaburzenia oka (4 (19%) vs. brak).

Najczęściej zgłaszanymi TEAE w ujęciu PT (*Preferred Term*) w ramieniu pegzilarginazy w badaniu 300A były wymioty (28,6%), gorączka (19,0%), kaszel (19,0%), zaparcia (14,3%) i zwiększenie stężenia amoniaku (14,3%). W przypadku placebo najczęstszymi TEAE były nudności i wymioty, hiperamonemia i zwiększenie stężenia amoniaku oraz ból brzucha.

Inne zdarzenia, takie jak zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zmiany w wynikach laboratoryjnych, wpływ na metabolizm i zaburzenia odżywiania, były również powszechne, ale równomiernie rozłożone pomiędzy dwoma ramionami badania 300A. Były to głównie nudności i wymioty, zwiększone stężenie amoniaku i hiperamonemia oraz wzrost LFT(ang. *liver function tests*, obejmowały badanie poziomu ALT, AST, fosfatazy alkalicznej oraz bilirubiny), które są dobrze znanymi cechami choroby.

Najczęściej zgłaszane SAE były związane z hiperamonemią (13 z 48 pacjentów, 27%). Zostały odnotowane zarówno w grupie pegzilarginazy, jak i placebo w fazie DB badania 300A. Innymi często zgłaszanymi SAE były reakcje nadwrażliwości (3 przypadki w badaniu 101A), wszystkie ocenione przez badacza jako prawdopodobnie związane z pegzilarginazą, oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (5 pacjentów, głównie nudności i wymioty). Wszystkie SAE ustąpiły po zastosowaniu standardowej opieki medycznej i żaden z nich nie doprowadził do przerwania badania.

Informacje z ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych była nadwrażliwość (12,5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ocenę działań niepożądanych przeprowadzono na podstawie ekspozycji na lek 48 pacjentów chorujących na ARG1-D (8 osób dorosłych i 40 dzieci w wieku od 2 do 31 lat), przy czym leczenie trwało maksymalnie około 4 lat i objęło tryz badania kliniczne.

Działania niepożądane podzielono według klasyfikacji układów i narządów systemu MedDRA i częstości w tabeli poniżej. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Ze względu na niewielki rozmiar bazy danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w populacji z ARG1-D (N=48) nie można było wiarygodnie określić częstości występowania działań niepożądanych dla: „niezbyt często”, „rzadko” i „bardzo rzadko”.

Tabela 13. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Źródło: ChPL Loargys, s. 6 – 7.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa oraz zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem technologii lekowej Loargys (pegzylarginaza), w dniu 11.01.2024 r. dokonano przeglądu dostępnych baz danych: URPL¹², FDA (FAERS)¹³, VigAccess¹⁴ oraz EudraVigilance¹⁵. Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ww. technologii.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pegzylarginazy oceniano w wielośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, (CAEB1102-300A, „Study 300A”), w którym wzięło udział 32 dzieci i dorosłych w wieku od 2 do 29 lat z ARG1-D.

Leczenie pegzylarginazą spowodowało statystycznie istotne zmniejszenie stężenia argininy w osoczu w porównaniu z placebo ($p < 0,0001$) po 24 tygodniach leczenia. Stężenie argininy w osoczu poniżej zalecanej wartości docelowej i w prawidłowym zakresie uzyskano u 90,5% pacjentów leczonych pegzylarginazą w porównaniu do 0% pacjentów w grupie otrzymującej placebo.

Leczenie pegzylarginazą nie wykazały istotności statystycznej w zakresie poprawy mobilności w porównaniu z placebo po 24 tygodniach, oceniane na podstawie wyników GMFM-E, 2MWT i GMFM-D. Długoterminowe badania przedłużone wykazały obiecujące odpowiedzi kliniczne, również u pacjentów w ciężkim stanie, ale próba jest zbyt mała, aby wnioskować o wielkości efektu, trwałości odpowiedzi i utracie odpowiedzi z powodu powstawania oporności na podawany lek.

Istnieje tylko jedno badanie z randomizacją. Wielkość próby była niewielka, a korzyści dla funkcji motorycznych nie zostały formalnie potwierdzone na poziomie istotnym statystycznie. Co więcej, nie było poprawy w punktacji ogólnego wrażenia klinicznej poprawy (ang. *Global Impression Clinical Change*, GICC) (ocenionej zarówno przez klinicystów, jak i opiekunów/pacjentów) w porównaniu z placebo.

Nie są dostępne dane dotyczące pacjentów w wieku powyżej 32 lat, chociaż przeżycie może być dłuższe w przypadku tej choroby. Nie jest jasne, czy wyniki badania można ekstrapolować na starszych pacjentów z zaawansowaną chorobą, ponieważ uszkodzenia neurologiczne, takie jak diplegia spastyczna i zaburzenia poznawcze, mogą nie być odwracalne u tych pacjentów.

Informacje na temat jakości życia są szczątkowe co nie pozwala ocenić jak zastosowana terapia wpłynęła na zmianę w tym zakresie.

¹² <https://www.urpl.gov.pl/pl/search/node/loargys> [dostęp: 11.01.2024].

¹³ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 11.01.2024].

¹⁴ <https://vigaccess.org/> [dostęp: 11.01.2024].

¹⁵ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 11.01.2024].

W randomizowanej, podwójnie zaślepionej fazie badania 300A, zdarzenia niepożądane odnotowano u 85,7% pacjentów leczonych pegzilarginazą (18/21) i u 100% pacjentów otrzymujących placebo. Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono u 19% (4/21) w ramieniu pegzilarginazy w porównaniu z 36,4% (4/11) w ramieniu placebo. W przypadku pegzilarginazy SAE obejmowały 3 przypadki hiperarginemii i jeden przypadek wymiotów, a w grupie placebo były to cztery przypadki hiperamonemii.

Ogólnie rzecz biorąc, informacje dotyczące bezpieczeństwa są bardzo ograniczone. Utrudnia to ocenę częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz ustalenie niepożądanych reakcji na lek w porównaniu z placebo.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

7.1 Dane wejściowe do modelu

Nie dotyczy.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Z uwagi na brak dostępności ceny dla ocenianej technologii (stan na dzień zakończenia prac nad raportem, 01.02.2024 r.) w [REDAKTOWANE], jak również w wyszukiwaniu wolnotekstowym w wyszukiwarce internetowej Google odstąpiono od oszacowania kosztów terapii i oceny ekonomicznej dla leku Loargys.

7.3 Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Loargys (pegzylarginaza) we wskazaniu: w leczeniu niedoboru arginazy-1 (ARG1-D), znanego również pod nazwą hiperargininemii, u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 11 stycznia 2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategia wyszukiwania HTA.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Loargys oraz pegzylarginaza, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych dla leku Loargys. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedynie informacje na temat planowego na styczeń 2024 rozpoczęcia prac nad jedną oceną (NICE) oraz jedną, gdzie lek został wykluczony z oceny (AWTTC).

7.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Loargys (pegzylarginaza) we wskazaniu: w leczeniu niedoboru arginazy-1 (ARG1-D), znanego również pod nazwą hiperargininemii, u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>

-
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
 - Francja – <http://www.has-sante.fr/>
 - Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
 - Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
 - Australia – <http://www.health.gov.au>
 - Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
 - Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.01.2024 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego loargys i pegylarginaza. W wyniku wyszukiwania odnaleziono informacje na temat planowego na styczeń 2024 r. rozpoczęcia prac nad jedną rekomendacją refundacyjną (NICE) oraz jedną, gdzie lek został wykluczony z oceny (AWTTC).

7.5 Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Z uwagi na brak dostępności ceny dla ocenianej technologii (stan na dzień zakończenia prac nad raportem, 01.02.2024 r.) w [REDAKTOWANE], jak również w wyszukiwaniu wolnotekstowym w wyszukiwarce internetowej Google odstąpiono od oszacowania kosztów terapii i oceny ekonomicznej dla leku Loargys.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych oraz rekomendacji refundacyjnych dla leku Loargys. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedynie informacje na temat planowego na styczeń 2024 r. rozpoczęcia prac nad jedną oceną (NICE) oraz jedną, gdzie lek został wykluczony z oceny (AWTTC).

8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Nieliczna populacja (<100).
- Krótki okres obserwacji pacjentów i stosowania ocenianej technologii w badaniu nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji, biorąc pod uwagę powolny rozwój choroby.
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) nie stanowiły punktów końcowych w badaniu.
- Duża liczba odchyłeń od protokołu.
- Brak istotnych klinicznie pierwszorzędowych punktów końcowych.
- Brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem wieku oraz wyników badań laboratoryjnych, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Zarówno pierwszorzędowy, jak i niektóre drugorzędowe punkty końcowe, które były oceniane statystycznie, mają charakter parametrów farmakodynamicznych i nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta jako takie.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.
- Brak aktywnego komparatora w badaniu.
- Dane z badań nie są uważane za wyczerpujące, zwłaszcza że brakuje długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, a także istnieją pewne wątpliwości dotyczące optymalnej dawki. Ponadto dane dotyczące dorosłych pacjentów są ograniczone. Biorąc pod uwagę bardzo rzadkie występowanie choroby, uzyskanie danych z dłuższego okresu obserwacji u liczniejszej populacji może być trudne.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie nie było przeprowadzane w warunkach polskich. Ośrodki w których rekrutowano chętnych znajdowały się w Austrii, Kanadzie, Francji, Niemczech, Włoszech, Wielkiej Brytanii oraz Stanach Zjednoczonych.
- Rasa biała stanowiła 43,8% pacjentów w badaniu AEB1102-300A.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych, jak również biorąc pod uwagę rzadkość występowania choroby, podana liczba pacjentów (0 – 1) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

- Z uwagi na brak dostępności ceny dla ocenianej technologii (stan na dzień zakończenia prac nad raportem, 01.02.2024 r.) w [REDAKTOWANE], jak również w wyszukiwaniu wolnotekstowym w wyszukiwarce internetowej Google odstąpiono od oszacowania kosztów terapii i oceny ekonomicznej dla leku Loargys.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- Nie dotyczy.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (niewielkie badanie rejestracyjne, zastosowanie placebo jako komparatora) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

9. ZAŁOŻENIA DO OREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Osoby dorosłe, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starsze z niedoborem arginazy-1 (hiperargininemią).

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Zmiana stężenia argininy w osoczu w stosunku do wartości wyjściowej po 24 tygodniach badanego leczenia.
- Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 24. tygodniu w teście 2-minutowego marszu (ang. *2-Minute Walk Test*, 2MWT).
- Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 24. tygodniu w pomiarze wskaźnika umiejętności motoryki dużej, część E (ang. *Gross Motor Function Measure Part E*, GMFM-E).
- Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej poziomu związków guanidyny (ang. *Guanidino Compounds*, GC) po 24 tygodniach leczenia.
- Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 24. tygodniu w innych aspektach mobilności ocenianych za pomocą wskaźnika umiejętności motoryki dużej, część D (ang. *Gross Motor Function Measure Item D*, GMFM-D).

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Obniżenie stężenia argininy w osoczu: ok. 76,5% zmniejszenie średniego wskaźnika GLS (ang. *geometric least squares*) od wartości wyjściowej.
- Odsetek pacjentów, u których stężenie argininy w osoczu wynosi poniżej zalecanej wartości docelowej (<200µM) i w prawidłowym zakresie (≥40 µM do ≤115 µM) [%]: ok. 90,5%.
- Wzrost średniego wyniku wskaźnika umiejętności motoryki dużej, część E (GMFM-E) o ok. 4,0 od wartości wyjściowej do 24. tygodnia.
- Zwiększenie się średniego dystansu pokonywanego w ciągu 2 minut o ok. 7,0 metra od wartości wyjściowej do 24. tygodnia.
- Wzrost średniego wyniku wskaźnika umiejętności motoryki dużej, część D (GMFM-D) o ok. 2,5 punktu od początku badania do 24. tygodnia.
- Redukcja średnich poziomów dla 4 związków guanidyny: ARG (kwas argininowy), GAA (kwas guanidynoocetowy), GVA (kwas alfa-keto-δ-guanidynowalerianowy) i NAA (alfa-N-acetyloarginina) [%]: od 50% do 70%.

10. PIŚMIENNICTWO

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMF 2018	REVISION UCD GUIDELINE – AWMF-Leitlinien-Registernummer 027/006 https://register.awmf.org/assets/guidelines/027-006l_S3_Diagnostik-Therapie-Harnstoffzyklusstoerungen_2018-06-abgelaufen.pdf
EIMD 2014	Urea cycle disorders: Quick reference guide https://www.e-imd.org/files/medias/files/recommendations/UCD_guideline_Quick_reference_guide_201408.pdf
Häberle 2019	J. Häberle et al., Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision, Journal of Inherited Metabolic Disease (2019), 42(6), 1192-1230 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jimd.12100
NCIMD 2020	Nursing Guidelines for the Management of Children with Urea Cycle Defects https://metabolic.ie/wp-content/uploads/2020/07/urea-cycle-defects.pdf
NORD 2024	Arginase-1 Deficiency https://rarediseases.org/rare-diseases/arginase-deficiency/#complete-report
UCDC	Urea Cycle Treatment Guidelines https://ucdc.rarediseasesnetwork.org/resources/researchers-clinicians/treatment-guidelines

Pozostałe publikacje

Biomedtracker	https://www.biomedtracker.com/
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Loargys https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/loargys-epar-product-information_pl.pdf
EPAR Loargys	European Public Assessment Report Loargys https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loargys-epar-public-assessment-report_en.pdf
EudraVigilance	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System, https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis
GBD	http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool
GUS 2022	Główny Urząd Statystyczny, Departament Badań Demograficznych, <i>Sytuacja demograficzna Polski do 2022 r.</i> , Warszawa, 2023. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/sytuacja-demograficzna-polski-do-roku-2022_40_3.html [dostęp: 16.01.2024].
NCT02488044	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02488044?cond=Hyperargininemia&intr=AEB1102&rank=2
NCT03378531	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03378531?intr=Pegzilarginase&rank=4
NCT03921541	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03921541?intr=Pegzilarginase&rank=2
NCT05676853	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05676853?intr=Pegzilarginase&rank=1
NORD [09.01.2024]	https://rarediseases.org/rare-diseases/arginase-deficiency/#affected
Obwieszczenie MZ 11.12.2023	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych
PPZ	Program Polityki Zdrowotnej, Ministerstwo Zdrowia, Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata - 2019-2026, https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-badan-przesiewowych-noworodkow-w-polsce-na-lata-2019-2026 [dostęp: 16.01.2024].
Rozporządzenie MZ POZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 września 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej, Dz.U.2023.1427 t.j. z dnia 2023.07.26.
Rozporządzenie MZ AOS	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, Dz.U.2016.357 t.j. z dnia 2016.03.16.
Rozporządzenie MZ Szpital	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, Dz.U.2023.870 t.j. z dnia 2023.05.09.
RPA 130 2021	Rekomendacja nr 130/2021 z dnia 8 grudnia 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA Supplement, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, saszetki 12,5 g, we wskazaniu: hiperamonemia. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/149/REK/2021_12_08_Rekomendacja_130_2021_%20EAA%20Suplement_egz_do_BIP.pdf
RPA 36 2022	Rekomendacja nr 36/2022 z dnia 15 kwietnia 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Ravicti (fenylomaślan glicerolu) w ramach programu lekowego: „Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu moczniowego (ICD-10: E72.2)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/149/REK/2022_04_15_Rekomendacja_36_2022_%20Ravicti.pdf

	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/009/REK/2022_04_15_BP_RP_36_2022_Ravicti_czarna_REOPTR.pdf
Sawed 2022	A. B. Sawad et al., Epidemiology, methods of diagnosis, and clinical management of patients with arginase 1 deficiency (ARG1-D): A systematic review, <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 137 (2022) 153-163.
Schlune 2015	A. Schlune, S. vom Dahl, D. Häussinger, R. Ensenauer, E. Mayatepek, <i>Hyperargininemia due to arginase I deficiency: the original patients and their natural history, and a review of the literature</i> , <i>Amino Acids</i> . 2015 Sep;47(9):1751-62. doi: 10.1007/s00726-015-2032-z. Epub 2015 Jun 27. PMID: 26123990.
SRP 130 2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2021 z dnia 22 listopada 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA Supplement we wskazaniu: hiperamonemia. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/149/SRP/U_52_311_22112021_s_130_EAA%20Supplement_import_zacz_REOPTR.pdf
SRP 34 2022	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny leku Ravicti (glyceroli phenylbutyras) w ramach programu lekowego: „Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/009/SRP/U_14_92_11042022_s_34_Ravicti_glyceroli%20%20phenylbutyras_w_ref_zacz_REOPTR.pdf
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa
VigiAccess	WHO VigiAccess Database, https://vigiaccess.org/

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR

Disease or condition

ARG1-D (arginase-1 deficiency) is a rare, debilitating, progressive, inherited, neurodegenerative, metabolic disease associated with increased arginine and its toxic metabolites. ARG1-D is associated with significant reductions in quality of life, increased morbidity (lower-limb spasticity), and premature mortality. It is an autosomal recessive disease caused by a deficiency in the ARG1 enzyme, which is an essential step in the urea cycle. ARG1 is mainly expressed in the liver and red blood cells. There are at least 60 potentially disease-causing variations in ARG1 gene reported, with the majority being missense /nonsense mutations and small deletions.

Epidemiology and risk factors, screening tools/prevention

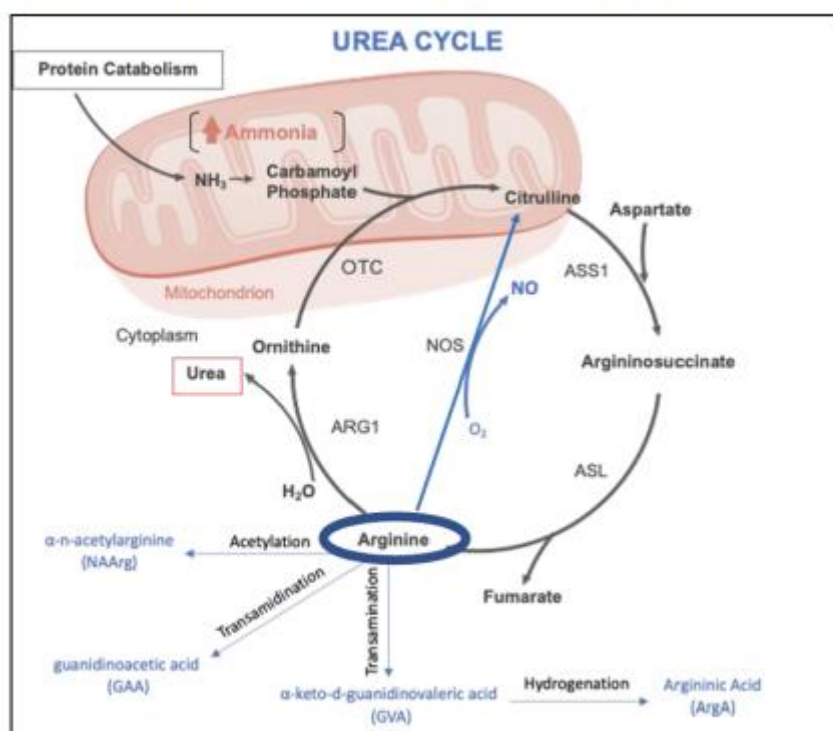
ARG1-D is one of the least common of the urea cycle disorders (UCDs). ARG1-D is estimated to account for approximately 3.5% of all UCD cases. Findings of a genetic analysis based on mathematical modelling estimated a similar global birth prevalence for ARG1-D of 2.8 cases per million live births (1:357,000 live births), and a population prevalence of 1.4 cases per million people (approximately 1:726,000 people). An estimate based on newborn screening of other UCDs suggested an incidence of 1:950,000, which, with a 2019 EU birthrate of 4.17 million (Eurostat), correlates to 4-5 newborns in the European Union (EU) annually. The applicant is aware of 70-80 patients diagnosed with ARG1-D in the EU.

Biologic features

The role of the urea cycle is to detoxify waste nitrogen by producing urea from ammonia. The urea cycle consists of five consecutive enzymatic reactions distributed between the mitochondria and the cytosol, as well as two transporters mediating the transport of urea cycle intermediates between mitochondria and cytosol (Figure 1). The final enzyme reaction within the urea cycle is by ARG1 hydrolysis of arginine to ornithine and urea. Urea can thereby be excreted by the kidneys, whereas ornithine is returned to the mitochondria to continue the cycle.

Arginase-1 is mainly expressed in the liver, the main organ of protein metabolism, while arginase-2 is mainly expressed in the CNS. Circulating plasma arginine is widely distributed into the organs, including the brain, via cationic amino acid transport (CAT) systems (of any subtype). Accumulation of arginine in the CSF has been found in patients and animal models with ARG1-D. There was a strong and direct correlation between arginine levels in plasma and CSF.

Figure 1 Metabolic effects of arginase 1 deficiency



adapted from Blair NF, 2014.

All patients with ARG1-D have an impaired ARG1 enzyme, with a decreased or non-existent activity that leads to the accumulation of arginine and its neurotoxic metabolites, guanidino compounds (GCs), in the body. Further, due to this defective ARG1 enzyme, ornithine levels are generally low in patients with ARG1-D, and the urea cycle is impaired.

Persistently elevated levels of arginine and its toxic metabolites called the Guanidino compounds (figure 1), are associated with neurotoxic and hepatotoxic disease manifestations and progressive motor function decline in animal models and patients with ARG1-D. Moreover, ARG1-D leads to an excess of toxic NO (nitrous oxide), which also contributes to demyelination as shown in-vitro, by mitochondrial dysfunction of the oligodendrocytes.

Through gene expression profiling of the motor cortex of an ARG1-D mouse knockout model, pre-clinical models have shown that arginase-1 deficiency causes demyelination of the corticospinal tract during postnatal central nervous system development, with altered synapse density in the motor cortex.

According to some case reports, reductions in plasma arginine and its metabolites via a protein-restricted dietary therapy led to lowering of CSF arginine concentrations and a reduction of symptoms. There are several case reports where liver transplantation completely ameliorated hyperargininaemia (and hyperammonaemia) and disease progression in ARG1-D patients.

Clinical presentation and diagnosis

Signs and symptoms

Neuromotor complications are a hallmark feature of ARG1-D, and the lower-limb spasticity typically seen in early childhood impairs mobility and balance, leading to difficulties in walking and climbing stairs. Patients typically present with some form of lower-limb spasticity, with approximately 60% to 75% having spasticity at initial presentation, which increases with extended follow-up. Progressive spastic diplegia results in significant effects on mobility and morbidity. These neuromotor manifestations of the disease (e.g., spastic diplegia) are distinct from the known neurotoxic effects of hyperammonaemia (e.g., psychosis, altered mental status, cognitive and learning deficits, and seizures), and unique relative to other UCs, supporting a distinct pathophysiology from other UCs. Other common symptoms are nausea and vomiting, failure to thrive and growth retardation, and hepatic impairment with liver function test increments.

Hepatomegaly and hepatic impairment commonly occur. About 50-60% of the patients have concurrent episodes of hyperammonaemia, although these occur with later onset and are less severe than in other UCD. Epilepsy is common (about 30-50%) but often manageable.

Disease course

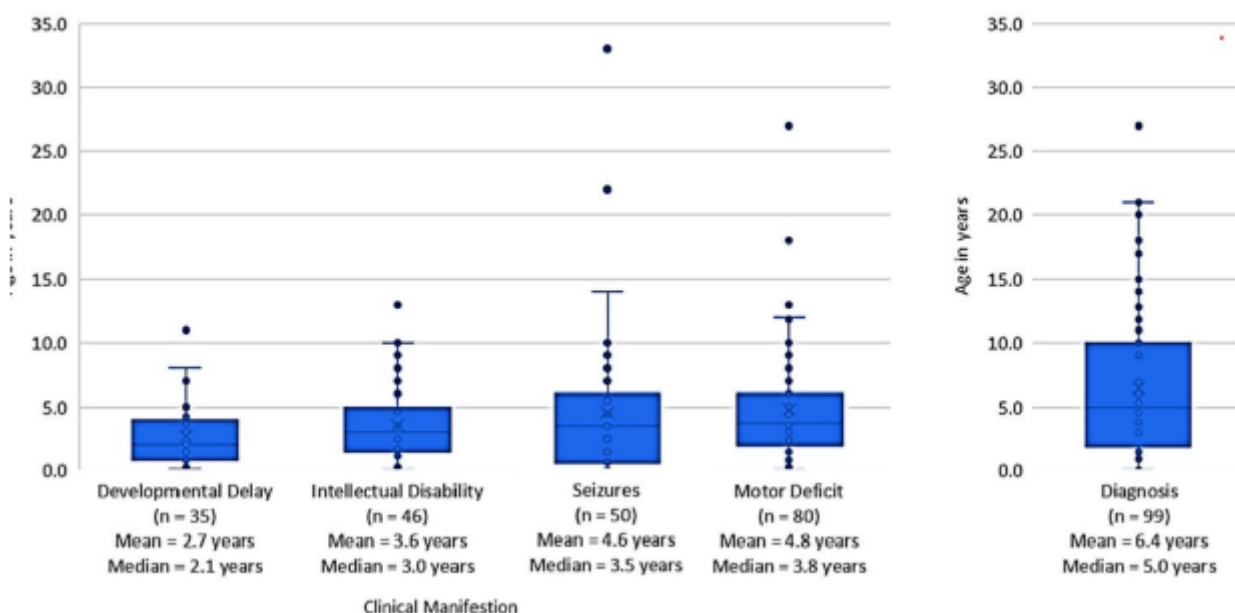
Unlike other UCDs where many patients present in the first days of life with severe hyperammonaemia, most ARG1-D patients are asymptomatic at birth through early infancy. Typically, patients develop initial symptoms at 2 to 3 years of age. A systemic review of the natural history of 157 cases described in the literature is of interest. According to this review, the diagnosis was often delayed (mean 6.4 y), while developmental and cognitive delay and motor deficits occurred earlier (Figure 2).

Variation in timeframe and progression of symptoms has been observed between patients.

There were too limited data to establish median survival, which is shortened by weakened state, liver function impairment or seizures. Some individual cases are described of patients surviving to in their forties, suffering from painful contractures and mental deficits.

No data on mortality were provided.

Figure 2 Age of onset of clinical manifestations and diagnosis (source Bin Sawad, 2022)



Diagnosis

Diagnosis can be readily made with routinely available assessment of red blood cell arginase levels, plasma arginine assessment, or genetic counselling. The diagnosis of arginase deficiency is either confirmed by the identification of biallelic pathogenic variants in ARG1 genome, or by low arginase enzyme activity (usually <1% of normal) in red blood cell extracts.

Delay in diagnosis may occur due to the overlap in symptomatology with other developmental diseases, such as cerebral palsy or hereditary spastic paraplegia, and lack of disease awareness.

ARG-1 deficiency is not part of routine genetic screening in neonates in Europe.

Management

Current management approaches for ARG1-D mainly consist of dietary protein restriction to reduce arginine, together with essential amino acid (EAA) supplementation. International guidelines for ARG1-D focus on the reduction of plasma arginine to levels of <200 μM and ideally within the normal range (defined as 40 to 115 μM) as the primary treatment goal.

However, dietary modification can produce modest reductions in plasma arginine levels. Reducing plasma arginine to the guideline-recommended level of <200 μM is difficult to achieve via dietary restriction alone as arginine flux is largely dependent on whole-body protein turnover and is minimally affected by dietary intake. It

has been estimated that about 20-25% of the natural human arginine is derived from the diet. In addition, the diet is unpalatable and difficult to maintain and manage, especially in growing children, resulting in poor compliance.

Other treatments, such as ammonia scavengers, help to control excessive ammonia levels. In addition, spasmolytic agents and anti-epileptics are applied as symptomatic treatments. Still, ammonia scavengers only target a part of the symptoms, i.e. those related to (acute) hyperammonaemia. However, they do not reduce the formation of the toxic metabolite of arginine, which causes the neurotoxicity that is the hallmark of the disease (spasm and motor disorders).

Liver transplantation has been reported to normalise arginine and ammonia levels and ameliorate neurological symptoms in individual cases, and significantly improve neurodevelopmental and growth delay. At the same time, liver transplantation is available to only a small fraction of patients and carries a significant risk of morbidity and mortality, also related to life-long required use of immunosuppressant agents.

11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: ARG1-D

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>EIMD 2014, Europa Link</p>	<p>LONG-TERM MANAGEMENT</p> <ul style="list-style-type: none"> • UCD patients usually need restriction of protein intake. This needs to be individually determined, based on tolerance. The FAO/WHO recommendations can be used as a guide for protein prescription (D). • Essential amino acids or branches chain amino acids supplements may form part of the dietary treatment (C). • Dietary treatment of UCD patients is one of the cornerstones of therapy and needs to be largely individualised. The fine balance between provision of nutritional requirements and metabolic stability warrants a particular expertise and a specialist metabolic dietician should always be involved (D). • Use of nitrogen scavengers seems to be safe at recommended doses but there is a need for more controlled studies on the adverse effects of sodium benzoate and sodium phenylbutyrate (C). • Liver transplantation is the only cure of a UCD, it allows a normal diet and avoids the need for alternative pathway therapy. Liver transplantation is recommended for patients with severe neonatal onset UCDS and may be considered as first-line treatment. Liver transplantation is indicated also for patients with progressive liver disease, e.g. in argininosuccinate lyase deficiency and for UCD patients suffering from recurrent metabolic decompensations and hospitalizations despite medical therapy. Liver transplantation should ideally be sought for before the onset of irreversible neurological damage and/or repeated crises. Generally, it should be performed between 3 and 12 months of age (C). <p><u>Grades of recommendations</u></p> <p>A – At least one meta-analysis, systematic review of RCTs, or RCT rated as 1++ and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results.</p> <p>B – A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+.</p> <p>C – A body of evidence including studies rated as 2+ , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++.</p> <p>D – Evidence level 3 and 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+ .</p>
<p>AWMF 2018, Niemcy Link</p>	<p>8. LONGTERM MANAGEMENT OD UCDS</p> <p>8.1 Principles of diet for long-term treatment of UCDS</p> <p>The aims of the long-term treatment are to maintain stable metabolic control, to eliminate chronic complications and achieve normal growth. For most patients, this can only be achieved by a combination of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medications which increase waste nitrogen excretion • a low-protein diet • supplementation of essential nutrients such as vitamins and minerals • EAA supplementation • emergency regimen for treatment of intercurrent illnesses <p><u>EAA and BCAA supplementation</u></p> <p>Outcomes: improvement/maintenance of metabolic stability</p> <p>Recommendation #14: We recommend supplementation of essential amino acids, especially of branched-chain amino acids, if natural protein tolerance is very low and/or if the patient receives phenylbutyrate.</p> <p>Quality of evidence: moderate</p> <p>8.3 Pharmacotherapy in long-term treatment of UCDS</p> <p>Drugs which are routinely used for long-term treatment of UCDS comprise nitrogen scavengers (sodium benzoate, sodium PBA or sodium phenylacetate, glycerol phenylbutyrate), L-arginine, L-citrulline and carbamylglutamate.</p> <p>Outcomes: improvement/maintenance of metabolic stability and treatment during pregnancy</p>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<p>Recommendation #18: Nitrogen scavengers are a mainstay of therapy in UCD patients. We recommend to adjust the dose for each patient. Quality of evidence: moderate</p> <p>9. LIVER TRANSPLANTATION FOR UCD PATIENTS Outcome: improvement of survival and cognitive outcome</p> <p>Recommendation #24: We recommend to consider liver transplantation in patients with severe UCDs without sufficient response to standard treatment, without severe neurological damage and ideally whilst in a stable metabolic condition. Quality of evidence: moderate</p> <p>Outcomes: improvement of survival and cognitive outcome and quality of life</p> <p>Recommendation #25: In patients with neonatal onset (except NAGSD), we strongly recommend liver transplantation before irreversible neurological damage. Transplantation between 3 and 12 months of age and when body weight exceeds 5 kg is associated with a more favourable outcome. Quality of evidence: moderate</p> <p>We strongly recommend considering liver transplantation in patients with severe progressive liver disease and/or with recurrent metabolic decompensations requiring hospitalisations despite standard medical therapy. Quality of evidence: high</p> <p>15. ARGINASE DEFICIENCY 15.3 Treatment of Arginase deficiency – special considerations Outcomes: achieving metabolic stability in ARG1 deficiency and prevention of neurological complications and burden of dietary treatment</p> <p>Recommendation #37: We recommend following standard UCD dietary and medical (without the use of L-arginine) treatment in ARG1D. We suggest adherence to a strict protein restriction to reduce plasma arginine levels to as low as possible aiming for the upper reference range. Quality of evidence: moderate</p>
<p>Häberle 2019 Link</p>	<p>LONG TERM MANAGEMENT OF UCDS 5.1 General aspects Patients will need a combination of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medications which increase waste nitrogen excretion • a low-protein diet • supplementation of essential nutrients such as vitamins and minerals • supplementation of EAA (some patients) • emergency regimen for treatment of intercurrent illnesses <p>5.3 Supplementation of EAA and of other essential nutrients Outcome: Metabolic stability Key question: How can we improve metabolic stability?</p> <p>Recommendation #14: We recommend considering supplementation of essential amino acids, especially of branched-chain amino acids, if natural protein tolerance is very low and/or if the patient receives phenylbutyrate. Quality of evidence: moderate (7/12 moderate, 4/12 low, 1/12 high)</p> <p>5.5. Pharmacotherapy for long-term treatment Drugs which are routinely used for long-term treatment of UCDS include nitrogen scavengers (sodium benzoate, sodium PBA or sodium phenylacetate, glycerol phenylbutyrate), L-arginine, L-citrulline and carbamylglutamate. Outcome: Metabolic stability Key question: How can we improve metabolic stability?</p> <p>Recommendation #18: Nitrogen scavengers are a mainstay of therapy in UCD patients. We recommend individualized dosing for each patient. Quality of evidence: moderate (6/11 moderate, 4/11 high, 1/11 low)</p> <p>6. LIVER TRANSPLANTATION FOR UCD PATIENTS Outcomes: Survival, metabolic stability, cognitive outcome Key questions: Can survival be improved by performing liver transplantation? What interventions are appropriate in which situations? How can we improve metabolic stability? How can we preserve cognitive function?</p> <p>Recommendation #24: We recommend to consider liver transplantation in patients with severe UCDs without sufficient response to standard treatment and with poor quality of life, without severe neurological damage and ideally while in a stable metabolic condition. Quality of evidence: moderate (8/12 moderate, 4/12 high)</p> <p>9. RECOMMENDATIONS FOR SPECIFIC DISORDERS 9.5 Arginase 1 deficiency (argininemia) Outcomes: Metabolic stability, neurological situation of patients, quality of life Key questions: How can we improve metabolic stability in ARG1 deficiency? How can we prevent neurological disease and how can we reduce the burden of dietary treatment in ARG1 deficiency?</p>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<p>Recommendation #37: We recommend following standard UCD dietary and medical treatment in ARG1D but without the use of L-arginine. We suggest adherence to a strict protein restriction to reduce plasma arginine levels to as low as possible aiming for the upper reference range.</p> <p>Quality of evidence: moderate (9/12 moderate, 2/12 low, 1/12 high)</p> <p>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation:</p> <p>High (++++)- The authors have a lot of confidence that the true effect is similar to the estimated effect.</p> <p>Moderate (+++)- The authors believe that the true effect is probably close to the estimated effect.</p> <p>Low (++)- The true effect might be markedly different from the estimated effect.</p> <p>Very low (+)- The true effect is probably markedly different from the estimated effect.</p>
<p>NCIMD 2020, Irlandia Link</p>	<p>6. MANAGEMENT:</p> <p>6.1 Emergency Treatment:</p> <ol style="list-style-type: none"> Stop natural protein intake (infant formula / breast feeding / food products which are a source of protein). Ensure adequate calorie intake to prevent catabolism and promote anabolism. Administer intravenous glucose and lipids in order to minimise ammonia production from endogenous protein breakdown (Haerberle et al, 2012). Administer Arginine* and citrulline* supplementation to optimise the function of the urea cycle and administer Sodium Benzoate and Sodium Phenylbutyrate to provide alternative pathways for the excretion of ammonia (Wijburg & Nassogne, 2012). N- Carbamylglutamate may be administered to patients with a suspected NAGS deficiency (Gessler et al., 2010). Haemodialysis or haemofiltration may be recommended on initial presentation and on subsequent admissions where ammonia levels are grossly elevated to reduce levels rapidly. <p>*Note: Arginine should not be administered to patients with Arginase Deficiency (Wijburg & Nassogne, 2012).</p> <p>*Note: Citrulline supplementation is administered to patients with OTC deficiency</p> <p>6.2 Long-term Management:</p> <ol style="list-style-type: none"> A multi-disciplinary approach is cultivated i.e. Medical, Nursing, Dietary, Social Work, Psychology etc. Monitor ammonia, glutamine, glycine and arginine levels as per Consultant. Symptomatic control of and avoidance of acute episodes. <p>Emergency regime, emergency letter and family education are all key to long term management.</p>
<p>NORD 2024, USA Link</p>	<p>STANDARD THERAPIES</p> <p>Treatment</p> <p>Treatment should be coordinated by a metabolic specialist and is based on reducing plasma ammonia and arginine concentration, preventing excess ammonia from being formed, and reducing the amount of nitrogen in the diet.</p> <p>Reduction of plasma ammonia concentration is accomplished by dialysis and several different methods are available. This should be used only when the high levels are producing severe symptoms.</p> <p>The nitrogen scavenger drugs sodium phenylacetate and sodium benzoate provide an alternative pathway for removing excess nitrogen. Intravenous and oral forms of these medications are available (Ammonul). Phenylbutyrate (Buphenyl) has a less offensive odor than the other medications but is available as oral therapy only. Ravicti is a form of phenylbutyrate that is less irritating to the gastrointestinal track and easier to take.</p> <p>Dietary restrictions in individuals with arginase-1 deficiency are aimed at limiting the amount of arginine and protein intake. Children with arginase-1 deficiency are placed on a low-protein, arginine-restricted diet supplemented by essential amino acids. Seizures are treated with phenobarbital or carbamazepine. Valproic acid should be avoided, as it can increase blood ammonia levels.</p> <p>Affected individuals should receive periodic blood tests to determine the levels of ammonia and arginine in the blood and to be sure that liver function is not impaired. Excessive levels of ammonia or arginine should be promptly treated.</p> <p>Genetic counseling is recommended for affected individuals and their families.</p>
<p>UCDC, USA Link</p>	<p>TREATMENT</p> <p>(...) After the initial loading phase and dialysis, the patient's dose should be converted to the maintenance doses of the ammonia scavengers listed in the manufacturers packaging insert (Table 1). If the exact enzyme defect is known the amount of arginine administered can be adjusted downward. If chronic therapy is warranted the patient can then be switched to the oral pro-drug of phenylacetate, phenylbutyrate (Buphenyl).</p>

AWMF - Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; EIMD - European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases; NCIMD - National Centre for Inherited Metabolic Disorders; NORD - National Organization for Rare Disorders; UCDC - Urea Cycle Disorders Consortium.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Uprzejmie proszę o uzupełnienie informacji w poniższych tabelach.

1. Epidemiologia

Lp.	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
1	Leczenie niedoboru arginazy-1 (ARG1-D), znanego również pod nazwą hiperargininemia, u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych	Brak danych	1/3 lata, wg częstości szacowanej w populacji europejskiej	100%	Brak rejestru w kraju. Wg mojej wiedzy nie ma do tej pory żadnego przypadku ARG1-D w Polsce.

2. Technologie opcjonalne

UWAGA: Jeżeli jedną z opcji postępowania jest brak aktywnego leczenia lub technologie nier refundowane, proszę takie postępowanie uwzględnić w odpowiedzi i określić odsetek pacjentów, w przypadku których ma ono zastosowanie.

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/lub odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Leczenie niedoboru arginazy-1 (ARG1-D), znanego również pod nazwą hiperargininemia, u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych	Dieta z ograniczeniem białka naturalnego			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Leki detoksykacyjne tj. wiążące amoniak			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Transplantacja wątroby			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Leczenie objawowe			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Uprzejmie proszę o odpowiedzi na poniższe pytania. Odpowiedzi powinny zostać poprzedzone zapoznaniem się z załącznikiem – dokumentem EPAR (European Public Assessment Report) Loargys, s. 61-76. W wymienionym dokumencie znajdują się szczegóły dotyczące badania (badania) klinicznego, na podstawie którego zarejestrowano oceniany produkt leczniczy. Celem kierowanych do Pani/Pana poniżej pytań jest sformułowanie schematu PICO (ang. Population, Intervention, Comparator(s), Outcomes), pozwalającego na zdefiniowanie pytania badawczego, stanowiącego punkt wyjścia dla dalszych etapów oceny technologii.

Populacja

1. Proszę zdefiniować populację, która wg Pani/Pana opinii powinna zostać włączona do badania klinicznego w celu zmierzenia skuteczności ocenianej interwencji w ocenianym wskazaniu.

Wobec faktu, że ARG1-D ujawnia się zwykle nie wcześniej niż po 2. r.ż. sądzę, że taka powinna być dolna granica wieku dla grupy badanej, a górna granica wieku to już wiek dojrzały np. 5. Czy 6. Dekada życia, bo wtedy choroba jest najbardziej obciążająca klinicznie.

2. Czy można spodziewać się różnic między populacją objętą badaniem klinicznym a populacją zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym ocenianej interwencji? Jeśli tak, jaki jest potencjalny wpływ tych różnic na skuteczność leczenia?

Nie spodziewałabym się takich różnic, ponieważ populacja objęta badaniem klinicznym (łącznie z *extension study*) jest zgodna z populacją zawartą we wskazaniach rejestracyjnych.

3. Czy pacjenci byli diagnozowani lub leczeni inaczej w badaniu w porównaniu ze standardową praktyką kliniczną? Jeśli tak, proszę o wyjaśnienie.

Zgodnie z teoretycznymi założeniami postępowania terapeutycznego (ponieważ nie posiadam własnego doświadczenia klinicznego w zakresie leczenia pacjentów z rozpoznaniem ARG1-D), w badaniu klinicznym pacjenci byli diagnozowani i leczeni wg aktualnych zaleceń.

4. Proszę podać istotne cechy socjodemograficzne pacjentów (np. wiek, pochodzenie etniczne) oraz kliniczne cechy wyjściowe (np. ciężkość stanu, choroby współistniejące), które mogą powodować różnice w wynikach leczenia.

U osób dorosłych można spodziewać się bardziej zaawansowanego etapu choroby, a więc także obecnych jej powikłań narządowych. Podobnie u pacjentów rozpoznanych zbyt późno tj. po wystąpieniu nieodwracalnych objawów z ośrodkowego układu nerwowego (spowodowanych np. ciężką hiperamonemią lub/i stanem drgawkowym).

5. Jakie kryteria powinny być brane pod uwagę przy kwalifikacji do leczenia ocenianą interwencją?

Kliniczny stan pacjenta i szansa na uzyskanie poprawy po zakwalifikowaniu do leczenia pegylarginazą.

Interwencja

-
1. Czy istnieją czynniki towarzyszące, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność ocenianej interwencji (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie, szkolenie w zakresie podawania leku itp.)?

Lek jest podawany dożylnie lub podskórnym, więc wszystkie czynniki związane z takimi drogami podania należy uwzględnić w ocenie bezpieczeństwa. Należy u każdego pacjenta ocenić przed i w czasie leczenia ryzyko nadwrażliwości na pegylarginazę.

2. Czy zawodowe doświadczenie lekarza lub personelu medycznego odgrywa istotną rolę w decyzji o zastosowaniu ocenianej interwencji?

W mojej opinii tak, bo choroba jest ultraradka, produkt leczniczy z kategorii OMP, a technologia stanowi *de facto* enzymatyczną terapię substytucyjną, więc wymagane jest doświadczenie w tym obszarze.

3. Czy na decyzję o zastosowaniu ocenianej interwencji w praktyce klinicznej może mieć wpływ jej droga lub częstotliwość podawania?

Jeśli ustalone są wskazania do podania leku jako bezpiecznej i skutecznej terapii, sama droga podania czy częstotliwość podań ma drugorzędne znaczenie. Aczkolwiek przy planowaniu przewlekłego stosowania pegylarginazy (a tylko taki tryb ma sens), powinna być możliwa opcja podawania leku w domu pacjenta, co jest obecnie niedostępne w kraju.

4. Jakie mogą być istotne kryteria przerwania leczenia? Czy istnieje określony punkt czasowy, w którym sprawdza się efekt terapeutyczny?

Po włączeniu leczenia pegylarginazą takie czynniki jak np.: brak skuteczności w opinii lekarza prowadzącego, objawy nadwrażliwości na pegylarginazę albo objawy indywidualnej nietolerancji takiej terapii lub inne zauważone objawy niepożądane terapii u pacjenta mogą być wskazaniami do przerwania leczenia. Dotychczasowe badania nie zawierają informacji n/t bezpieczeństwa i skuteczności stosowania pegylarginazy w ciąży i u kobiet karmiących piersią. A także kwestia produkcji przez organizm pacjenta przeciwciał neutralizujących powinna być uwzględniona w ocenie skuteczności terapii.

5. Proszę oszacować najbardziej prawdopodobny średni czas trwania leczenia ocenianą technologią. Do jakiego momentu powinna być prowadzona terapia (np. progresja choroby)?

Jako *de facto* enzymatyczna terapia substytucyjna leczenia pegylarginazą po rozpoczęciu powinno być kontynuowane do końca życia, chyba że wystąpią wskazania do jego przerwania, przytoczone jw.

-
6. Jak oceniana technologia wpisuje się w aktualne postępowanie w ocenianym wskazaniu (np. zastąpienie aktualnie dostępnej opcji leczenia lub ewentualny podział rynku)?

Zgodnie z ChPLem w trakcie leczenia pegzylarginazą powinna być stosowana dieta z ograniczeniem białka naturalnego oraz zastosowaniem niezbędnych aminokwasów egzogennych (a więc jak we wszystkich zaburzeniach cyklu moczniowego). Postępowanie terapeutyczne powinno być spersonalizowane, aby uzyskać optymalny efekt leczniczy i zapobiec wystąpieniu niepożądanych zdarzeń np. niedoboru argininy, który zwłaszcza u małych dzieci może mieć poważne konsekwencje kliniczne.

7. Proszę wskazać, jakie problemy mogą wystąpić w związku z zastosowaniem ocenianej technologii.

Wspomniane jw. oraz dodatkowo – przed wdrożeniem opcji leczenia pegzylarginazą należałoby sprawdzić czy laboratoria metaboliczne są przygotowane do zastosowania „zwalidowane metody kontroli stężenia argininy” – jak podano w ChPLu. Stężenie argininy jest podstawowym biomarkerem zarówno w ustalaniu dawki, jak i w monitorowaniu leczenia. Możliwość uzyskania zaniżonego wyniku stężenia argininy przy stosowaniu dotychczasowych tj. standardowych metod pomiarów, jest kluczowa i wymaga rozwiązania.

Komparatory (alternatywne opcje leczenia)

1. Czy istnieją różne opcje leczenia dla różnych grup pacjentów zgodnie z ocenianym wskazaniem, w zależności od stopnia zaawansowania, wcześniejszego leczenia, poziomów biomarkerów itp.?

Tak, leczenie we wrodzonych wadach metabolizmu, a więc i w ARG1-D powinno być spersonalizowane.

2. Jakie są cele obecnego sposobu leczenia?

Przeżycie pacjenta, prawidłowy jego/jej rozwój somatyczny i intelektualny poprzez redukcję epizodów hiperamonemii i obserwowanych objawów klinicznych.

3. Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?

Nie dotyczy, bo obecnie brak polskich pacjentów z rozpoznaniem ARG1-D.

4. Czy istnieją czynniki, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność komparatorów (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie)?

Zwykle w medycynie metabolicznej obowiązuje zasada, że im wcześniejsze rozpoznanie, tym skuteczniejsze leczenie. Dotyczy to zwłaszcza zaburzeń metabolizmu pośredniego tj. chorób przebiegających z zespołem intoksykacji; tak jak w przypadku zaburzeń cyklu mocznikowego, a więc i ARG1-D.

5. Czy na decyzję o zastosowaniu komparatorów w praktyce klinicznej ma wpływ ich droga lub częstotliwość ich podawania?

Rzadko – *vide jw.*

Wyniki

1. Jakie punkty końcowe (efekty zdrowotne) powinny być monitorowane w polskim systemie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem ocenianej technologii?

Nie dotyczy - bo obecnie brak polskich pacjentów z rozpoznaniem ARG1-D.

2. Jeśli w podanym wskazaniu w ocenie skuteczności ujęte są zastępcze punkty końcowe takie jak parametry laboratoryjne, czy uważa je Pan/Pani za istotne z klinicznego punktu widzenia?

Tak, *vide jw.*

Pozostałe pytania

1. Proszę wskazać główny problem w zakresie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w przedmiotowym wskazaniu. W jakim obszarze choroba wpływa w sposób najbardziej istotny na życie pacjenta (np. ból, ograniczenie sprawności, skutki emocjonalne i psychologiczne)?

Nie dotyczy - bo obecnie brak polskich pacjentów z rozpoznaniem ARG1-D.

2. Jaki minimalny czas trwania badania byłby odpowiedni dla przedmiotowego wskazania i jakie okresy obserwacji (ang. *follow-up*) są istotne? Należy wziąć pod uwagę zarówno wyniki długookresowe i krótkoterminowe. Proszę uzasadnić.

Nie dotyczy - bo obecnie brak polskich pacjentów z rozpoznaniem ARG1-D.

3. Proszę wskazać ewentualne uwagi dotyczące badań niezbędnych przy kwalifikacji do leczenia ocenianą technologią i jego monitorowania.

Nie dotyczy - bo obecnie brak polskich pacjentów z rozpoznaniem ARG1-D.

4. Proszę podać ewentualne uwagi dotyczące dawkowania ocenianej technologii i komparatorów w badaniu klinicznym.

Nie dotyczy - bo obecnie brak polskich pacjentów z rozpoznaniem ARG1-D.

5. Proszę odnieść się do warunków podawania ocenianej technologii w Polsce – jakie trudnienia mogą wystąpić i w jaki sposób ewentualnie należałoby je rozwiązać.

Nie dotyczy - bo obecnie brak polskich pacjentów z rozpoznaniem ARG1-D.

11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 15. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących pegzilarginazy

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
bd	NCT05676853: A Phase 3 Open-Label Study of Safety of Weekly Subcutaneous Pegzilarginase in Subjects With Arginase 1 Deficiency	III	Zakończone (decyzja Sponsora)	-	04.04.2023	-	27.04.2023	3	Link	-
tak	NCT03921541: PEACE (Pegzilarginase Effect on Arginase 1 Deficiency Clinical Endpoints): A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Pegzilarginase in Children and Adults With Arginase 1 Deficiency	III	Zakończone	-	10.04.2019	-	27.01.2023	32	Link	-
nie	NCT03378531: An Open-label, Multicentre Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability and Effects of Intravenous AEB1102 in Patients With Arginase I Deficiency Who Previously Received Treatment in Study CAEB1102-101A	II	Zakończone	-	07.12.2017	-	15.12.2022	14	Link	07.2021 ^a
nie	NCT02488044: A Phase 1/2 Open-label Study in Patients With Arginase I Deficiency to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Intravenous AEB1102	I/II	Zakończone	-	06.2019	-	02.2019	16	Link	-

bd – brak danych

^a G. A. Diaz et al., Clinical effect and safety profile of pegzilarginase in patients with arginase 1 deficiency, J Inher Metab Dis. 2021 Jul;44(4):847-856. doi: 10.1002/jimd.12343. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33325055; PMCID: PMC8359196.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 08.01.2024] i <https://www.biomedtracker.com/>, [dostęp: [08.01.2024].

11.5. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Loargys w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 09.01.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Loargys OR pegzilarginase OR AEB1102	4
#2	Hyperargininemia* OR Arginase Deficiency Disease* OR Argininemia OR ARG1 Deficiency OR Arginase Deficiency OR ARG1 Deficiencies OR Arginase Deficiencies OR ARG1-D	20
#3	#1 AND #2	4

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 17. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Loargys w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 09.01.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "random*" OR "trial"	2 496 827
#2	Loargys OR pegzilarginase OR AEB1102	7
#3	Hyperargininemia* OR Arginase Deficiency Disease* OR Argininemia OR ARG1 Deficiency OR Arginase Deficiency OR ARG1 Deficiencies OR Arginase Deficiencies OR ARG1 D	1 212
#4	#1 AND #2 AND #3	2

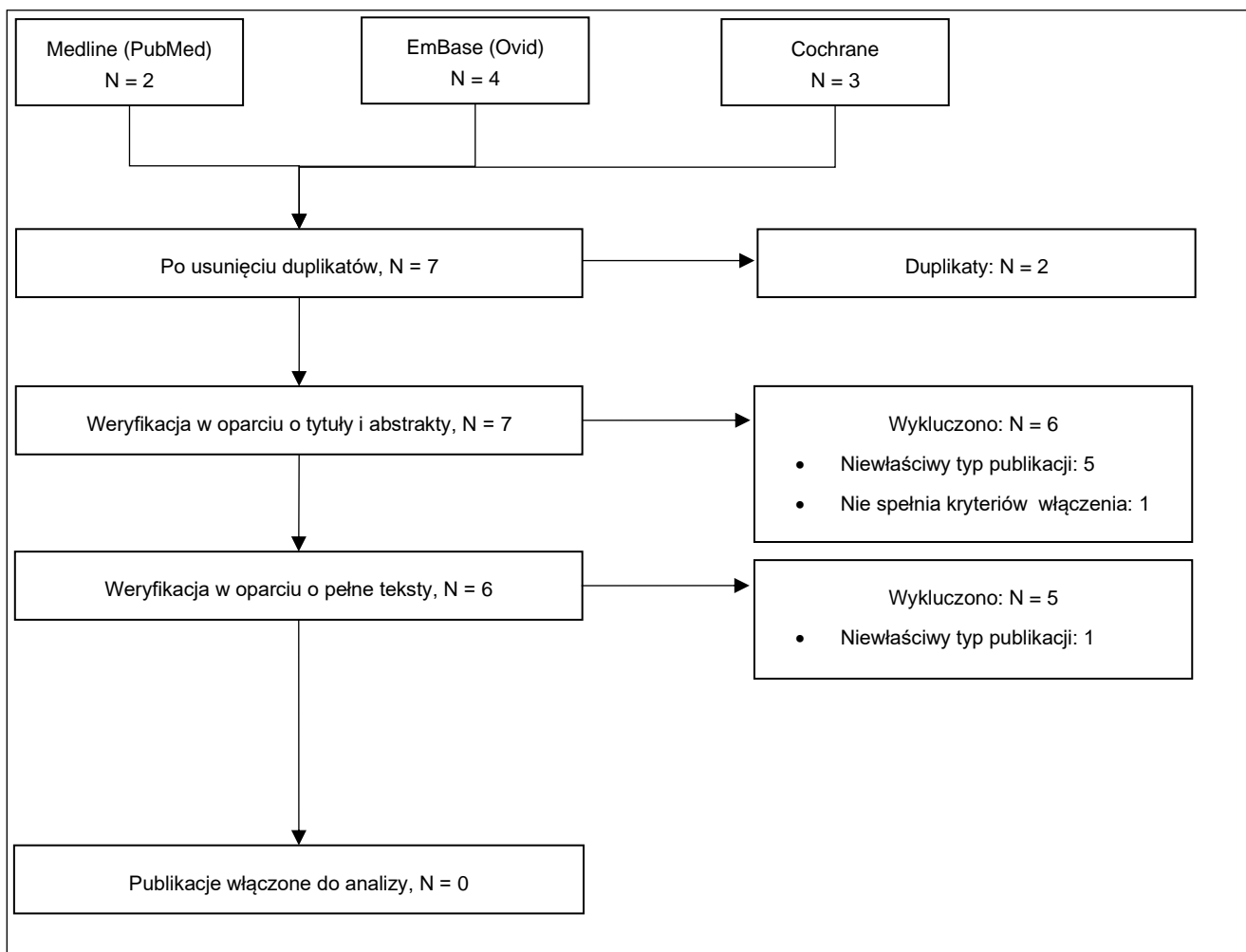
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 18. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Loargys w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 09.01.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random* ".af.	2 293 837
#2	randomized controlled trial.af.	1 086 244
#3	controlled clinical trial.af.	502 564
#4	placebo.af.	534 059
#5	clinical trials.af.	529 496
#6	(Loargys or pegzilarginase or AEB1102).af.	60
#7	(Hyperargininemia* or Arginase Deficiency Disease* or Argininemia or ARG1 Deficiency or Arginase Deficiency or ARG1 Deficiencies or Arginase Deficiencies or ARG1-D).af.	600
#8	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3 027 184
#9	6 and 7 and 8	3

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.6. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 6. Diagram selekcji publikacji

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

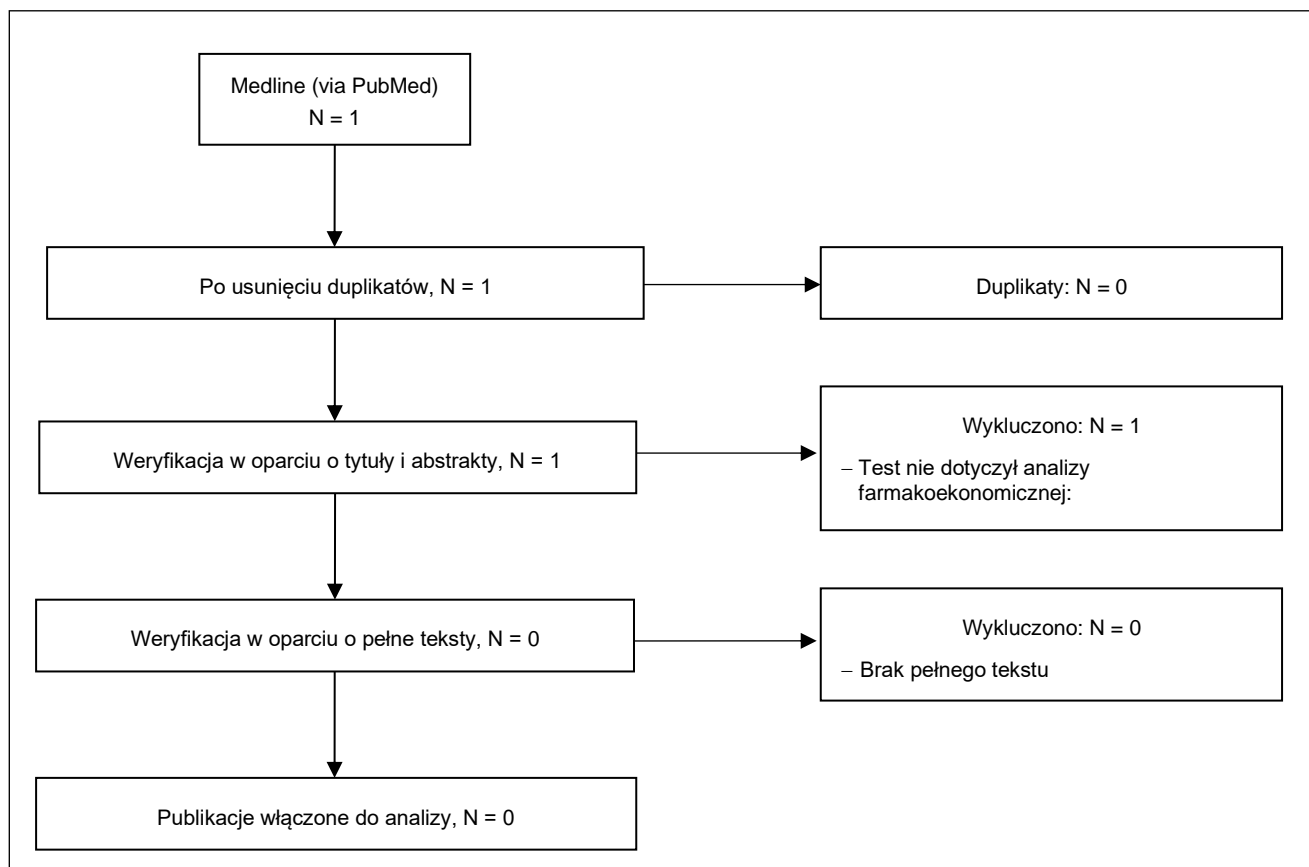
11.7. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 19. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Loargys [data ostatniego wyszukiwania 11.01.2024]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 746 384
#2	Loargys OR pegzilarginase OR AEB1102	7
#3	(#1) AND (#2)	1

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.8. Diagram selekcji HTA



Rysunek 7. Diagram selekcji analiz HTA

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.