

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

CSE, 7-11 ottobre 2024

Medicinale: LOARGYS (pegzilarginasi)

Indicazione autorizzata: Loargys è indicato per il trattamento del deficit di arginasi 1 (ARG1-D), noto anche come iperargininemia, in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	X
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	O
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
Commento: Il deficit di arginasi 1 (ARG1-D) è una malattia metabolica ultrarara, a trasmissione autosomica recessiva, che rientra nei disturbi del ciclo dell'urea. L'ARG1-D è causata da mutazioni nel gene che codifica per l'enzima dell'ultima reazione del ciclo, che catalizza l'idrolisi dell'arginina in urea e ornitina. La patologia esordisce tipicamente nella prima infanzia (2-3 anni di età) con spasticità prevalentemente gli arti inferiori, compromissione della mobilità, convulsioni, ritardo dello sviluppo e disabilità intellettiva. Comune anche l'insufficienza epatica. Gli attuali approcci terapeutici consistono principalmente nella restrizione proteica alimentare per ridurre i livelli plasmatici di arginina, insieme all'integrazione di aminoacidi essenziali. Le linee guida internazionali (Häberle et al, 2019) raccomandano come obiettivo primario del trattamento la riduzione dell'arginina plasmatica a <200 µM e idealmente entro l'intervallo di normalità (da 40 a 115 µM). Tuttavia, i livelli raccomandati sono difficili da ottenere con la sola restrizione dietetica e la dieta è sgradevole e difficile da mantenere e gestire, soprattutto nei bambini in crescita, con conseguente scarsa compliance. Trattamenti farmacologici disponibili, come gli scavenger dell'azoto (sodio fenilbutirrato, glicerolo fenilbutirrato), aiutano a controllare solo una parte dei sintomi, quelli legati all'iperammonemia, ma non hanno effetto sui livelli di arginina e dei suoi metaboliti tossici, che provocano la neurotossicità caratteristica della malattia. Da una recente revisione sistematica (Bin Sawad et al, 2022) è emerso che circa il 60% dei pazienti con ARG1-D assume questi farmaci. In alcuni casi limitati si può ricorrere alla dialisi oppure al trapianto di fegato, che comporta comunque un rischio significativo di morbidità e mortalità, correlato anche all'uso di agenti immunosoppressori per tutta la vita. Residua, quindi, un bisogno terapeutico importante.		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O

IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Commento: I dati di efficacia e sicurezza di pegzilarginasi derivano principalmente dallo studio di fase 3 PEACE (o 300A). Lo studio ha previsto una fase randomizzata 2:1, in doppio cieco DB, controllata verso placebo, della durata di 24 settimane e una successiva fase di estensione in aperto LTE, fino a 150 settimane, tuttora in corso, in cui tutti i soggetti ricevono il trattamento attivo. Recentemente sono stati pubblicati (doi: 10.1016/j.eclim.2023.102405) i risultati della fase DB e delle prime 24 settimane della fase LTE. Obiettivo principale dello studio è stato quello di dimostrare l'efficacia di pegzilarginasi nel ridurre le concentrazioni plasmatiche di arginina – pArg- alla settimana 24; l'impatto clinico è stato valutato attraverso esiti secondari chiave di mobilità, Gross Motor Function Measure Part E (GMFM-E: camminare, correre, saltare) e 2-minute walk test (2MWT). Inoltre, come esiti secondari sono stati valutati la percentuale di soggetti che hanno raggiunto livelli di pArg inferiori all'obiettivo raccomandato dalle linee guida internazionali (<200 µM) e all'interno dell'intervallo normale (40-115 µmol/L µM), nonché l'effetto su GMFM Parte D (GMFM-D: stare in piedi). Sono stati arruolati 32 soggetti pediatrici e adulti, di età compresa tra 2 e 29 anni (mediana 10.5 aa, n=3 adulti), con diagnosi di ARG1-D e livelli di pArg ≥250 µmol/L (media 434 µmol/L). La maggior parte dei soggetti aveva difficoltà a camminare per una distanza "moderata" di circa 50 m, a salire le scale e presentava spasticità (n=21/32 per ciascuna caratteristica della malattia). La popolazione era più o meno equamente distribuita tra pazienti con deficit lieve della funzione motoria generale (GMFCS I: 43.8%) e pazienti con deficit moderato-grave (GMFCS II-IV: 56.2%). La maggioranza aveva anche ritardo cognitivo (n=22, 68.8%) e una storia di anomalie della funzionalità epatica (n=23, 71.9%; per lo più incrementi delle transaminasi), molti anche iperammoniemia (n=18, 56.3%) e/o convulsioni (n= 11, 34.4%).

I soggetti hanno ricevuto pegzilarginasi o placebo per via endovenosa una volta alla settimana a una dose iniziale di 0.1 mg/kg con successive modifiche graduali della dose sulla base dei livelli di pArg, continuando a seguire il regime alimentare precedentemente prescritto ed eventualmente ad assumere farmaci scavenger dell'azoto (90.6%, n=29/32).

Il trattamento con pegzilarginasi ha determinato una riduzione statisticamente significativa del 76.7% dell'arginina plasmatica rispetto al placebo dopo 24 settimane di trattamento (p<0.0001). Sono stati raggiunti livelli di arginina plasmatica al di sotto dell'obiettivo raccomandato dalle linee guida e all'interno dell'intervallo normale nel 90.5% (n=19/21) dei soggetti trattati con pegzilarginasi rispetto allo 0% dei soggetti nel braccio del placebo. Il trattamento con pegzilarginasi rispetto al placebo ha determinato

tendenze numeriche di miglioramento della mobilità, come valutato dal GMFM-E, 2MWT e GMFM-D a 24 settimane, dunque non statisticamente significative. C'è da tenere presente che il periodo di studio di 24 settimane potrebbe essere stato troppo breve per evidenziare un effetto clinico in questa patologia neurodegenerativa.

I risultati preliminari a 24 settimane della fase LTE hanno confermato che i pazienti che hanno continuato pegzilarginasi (n=20) mantengono i livelli medi di pArg entro l'intervallo normale per 48 settimane di trattamento totale mentre i pazienti inizialmente randomizzati a placebo e passati a pegzilarginasi hanno rispecchiato la riduzione di pArg osservata nel braccio DB di pegzilarginasi. Tutti i pazienti hanno ottenuto livelli di pArg <200 µmol/L e quasi tutti (>80%) entro l'intervallo di normalità. Miglioramenti significativi di GMFM-E, 2MWT e GMFM-D sono continuati per 48 settimane nel braccio pegzilarginasi/pegzilarginasi. Alla settimana 24 dell'LTE, il punteggio medio GMFM-E è aumentato di 7.7 punti (rispetto a 4.2 punti alla settimana 24 nel periodo DB), la distanza del 2MWT è aumentata del 39% o 22.8 m (13% o 7.3 m alla settimana 24) e il GMFM-D è aumentato di 4.2 punti (2.7 punti alla settimana 24). Per tutti e tre gli esiti clinici, i miglioramenti medi nel braccio pegzilarginasi/pegzilarginasi hanno superato le soglie per una risposta clinicamente importante.

Il trattamento con pegzilarginasi è risultato essere ben tollerato, sebbene i dati di sicurezza si basino su un numero estremamente limitato di soggetti per poter valutare adeguatamente le reazioni avverse non comuni. Le reazioni avverse al farmaco più frequenti sono state di gravità lieve o moderata e reversibili, autolimitanti o gestibili con le cure mediche standard. Nella fase DB dello studio 300A nel braccio pegzilarginasi sono stati riportati più spesso vomito (28.6%), piressia (19.0%) e tosse (19.0%). Nessun evento avverso ha portato all'interruzione del trattamento. Gli eventi di iperammoniemia sono stati osservati in un minor numero di soggetti trattati con pegzilarginasi rispetto al placebo durante il periodo DB e sono stati gestiti con le cure standard. Le reazioni di ipersensibilità, un rischio noto della terapia biologica, sono state segnalate in pochi soggetti e comunque gestite con antistaminici. Analogamente, reazioni in sede di iniezione sono state riportate in tre pazienti dopo somministrazione sottocutanea; sono state di lieve severità e si sono risolte spontaneamente o con cure mediche standard senza interruzione della dose.

A motivo di una efficacia dimostrata primariamente su un esito non clinico e secondariamente suggestiva su esiti clinici importanti, in assenza di dati sulla qualità di vita, il **valore terapeutico aggiunto** può essere considerato **moderato**.

QUALITA' DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADE pro: <https://grade.pro.org/>)

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O

Commento: Nella valutazione GRADE_Pro è stato considerato lo studio registrativo PEACE (o 300A), di fase 3, multicentrico, randomizzato, controllato verso placebo che ha valutato come esito primario la variazione rispetto al basale dei livelli di arginina plasmatica dopo 24 settimane di trattamento. Per l'applicazione di un doppio downgrading per imprecisione (intervalli di confidenza ampi) la **qualità delle prove** è da considerarsi **bassa**.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Al farmaco viene riconosciuta l'innovatività condizionata a fronte di un bisogno terapeutico importante, un valore terapeutico aggiunto moderato e una qualità delle prove bassa.

Domanda: Pegzilarginasi rispetto a placebo per il deficit di arginasi

Setting: pazienti a partire dai 2 anni di età con diagnosi di deficit di arginasi 1

Bibliografia: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/loargys>; Sanchez Russo R, Gasperini S, Bubb G et al, on behalf of the PEACE investigators. *Efficacy and safety of pegzilarginase in arginase 1 deficiency (PEACE): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial.* eClinicalMedicine 2024; 68: 102405, doi: 10.1016/j.eclim.2023.102405

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	pegzilarginasi	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Variazione rispetto al basale dei livelli di arginina plasmatica dopo 24 settimane di trattamento - endpoint primario - (follow up: 24 settimane; valutato con: %)

1 ^a	studi randomizzati ^b	non importante	non importante	non importante	molto serio ^c	nessuno	21	11	-	mean 76.7 % inferiore (83.5 inferiore a 67.1 maggiore)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
----------------	---------------------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	----	----	---	--	---------------	------------

GMFM Parte E (cammino, corsa e salto) - endpoint secondario chiave - (follow up: 24 settimane)

1 ^a	studi randomizzati ^b	non importante	non importante	non importante	molto serio ^c	nessuno	20	11	-	MD 4.6 maggiore (1.1 inferiore a 10.2 maggiore)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
----------------	---------------------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	----	----	---	---	---------------	---------

2-Minute Walk Test - endpoint secondario chiave - (follow up: 24 settimane)

1 ^a	studi randomizzati ^b	non importante	non importante	non importante	molto serio ^c	nessuno	19	10	-	MD 5.5 maggiore (15.6 inferiore a 26.7 maggiore)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
----------------	---------------------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	----	----	---	--	---------------	---------

GMFM Parte D (stare in piedi) - endpoint secondario - (follow up: 24 settimane)

1 ^a	studi randomizzati ^b	non importante	non importante	non importante	molto serio ^c	nessuno	20	10	-	MD 2.25 maggiore (0.37 inferiore a 4.87 maggiore)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
----------------	---------------------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	----	----	---	---	---------------	---------

Proporzione di pazienti che hanno raggiunto il livello raccomandato di arginina plasmatica <200 µM - endpoint secondario - (follow up: 24 settimane; valutato con: %)

1 ^a	studi randomizzati ^b	non importante	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	19/21 (90.5%)	0/11 (0.0%)	non stimabile	88 più per 100 (da 2 più a 100 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE
----------------	---------------------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	-------------	---------------	-------------------------------------	------------------	------------

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

Spiegazioni

- a. Studio PEACE (o 300A)
- b. studio di fase 3, multicentrico, randomizzato 2:1, controllato vs placebo, della durata di 24 settimane, con una fase successiva di estensione in aperto fino a 150 settimane (in corso)
- c. intervalli di confidenza ampi/molto ampi