



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Oxlumo (lumazyran)
we wskazaniu
leczenie pierwotnej hiperoksalurii typu 1
we wszystkich grupach wiekowych**

Opracowanie analityczne **oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego**

014/2020

Data ukończenia: 19.02.2021 r.

Wykaz skrótów

AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
DALYs	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. Disability- Adjusted Life Years)
EAU	European Association of Urology
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
GBD	globalne obciążenie chorobami (ang. Global Burden of Disease)
GHDx	ang. Global Health Data Exchange
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
KE	Komisja Europejska
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 poz. 944)
LYG	zyskane lata życia (ang. life years gained)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
p	poziom istotności statystycznej
PH1	pierwotna hiperoksaluria typu 1 (ang. primary hyperoxaluria type 1)
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
SAE	poważne zdarzenie niepożądane (ang. severe adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
YLLs	utracone lata życia (ang. Years of Life Lost)

1. SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów	2
1. SPIS TREŚCI.....	3
2. KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	5
3. PRZEDMIOT ANALIZY	7
4. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ.....	8
4.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	8
Informacje ogólne	8
Kryteria populacji docelowej	9
Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	10
4.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	11
4.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	13
4.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	13
Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych	13
<i>Dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej.</i>	13
4.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	13
5. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....	15
5.1 Szacowanie wielkości populacji	15
5.2 Podsumowanie szacowania populacji	15
6. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	16
6.1 Opis badań rejestracyjnych leku	16
Opis komparatora	21
Punkty końcowe:	21
Ocena innych elementów jakości badania	21
Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	21
Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	22
6.2 Podsumowanie jakości materiału dowodowego	22
7. OCENA SIŁY INTERWENCJI	23
7.1 Ocena skuteczności klinicznej	23
7.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania	28
7.3 Podsumowanie siły interwencji	30
8. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI.....	32
8.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	32
8.2 Model farmakoekonomiczny	32
9. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	33
9.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego	33

9.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>).....	33
9.3 Niepewność dodatkowych danych	33
9.4 Niepewność założeń modelu ekonomicznego	33
9.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	33
9.6 Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	33
9.7 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	34
10. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	35
11. PIŚMIENNICTWO.....	37
12. ZAŁĄCZNIKI.....	38
12.1 Stan kliniczny na podstawie EPAR	38

2. KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Produkt leczniczy Oxlumo (lumazyran), roztwór do wstrzykiwań, 94,5 mg/0,5 ml, 1 fiołka. Kod ATC: A16AX - Inne leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego i zaburzeniach metabolizmu. Produkt leczniczy Oxlumo ma status leku sierocego.

Zalecana dawka lumazyranu obejmuje dawki nasycające podawane raz w miesiącu przez 3 miesiące, a następnie dawki podtrzymujące. Dawkowanie ustala się w oparciu o masę ciała.

Produkt leczniczy Oxlumo jest wyłącznie do stosowania podskórnego i powinien być podawany przez fachowy personel medyczny.

Oxlumo jest stosowany w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 (ang. primary hyperoxaluria type 1, PH1) we wszystkich grupach wiekowych.

W międzynarodowej klasyfikacji rozpoznań ICD-10 pierwotna hiperoksaluria typu 1 znajduje się pod kodem E74.8 (oksaluria).

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Zgodnie z danymi GBD z 2019 r. dla Polski brak jest szczegółowych danych dotyczących obciążenia PH1 w populacji, natomiast dane dla szerszej populacji (zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i odporności) wskazują, że szacowany wskaźnik (na 100 tys.) utraty lat życia w pełnym zdrowiu w przypadku mężczyzn wynosi 43,39, a w przypadku kobiet 33,75.

W odnalezionych wytycznych (PTU 2018 i EAU 2020) nie wskazano na możliwość zastosowania terapii lumazyranem. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że omawiany lek został zarejestrowany w listopadzie 2020 roku, natomiast najnowsze wytyczne opublikowane zostały w marcu 2020 r. Wytyczne polskie jako opcję terapeutyczną wskazują wymuszenie obfitej diurezy, ograniczenie spożycia szczawianów i regularne przyjmowanie wapnia. Zarówno w polskich jak i w europejskich wytycznych wskazano na możliwość stosowania pirydoksyny w celu obniżenia stężenia szczawianów w moczu, a także cytrynianów, które zmniejszają proces krystalizacji. Podsumowując odnalezione wytyczne, obecnie leczenie hiperoksalurii polega na przestrzeganiu odpowiedniej diety i stosowaniu pirydoksyny.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu hiperoksalurii jedyną dostępną opcją terapeutyczną jest pirydoksyna, która wg obwieszczenia Ministra Zdrowia z 21.12.2020 r. nie jest na ten moment finansowana ze środków publicznych. Obecnie w Polsce zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, według stanu na dzień 1 stycznia 2020 r. (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z 2020, poz. 48) pirydoksyna jest dostępna w dwóch produktach leczniczych dostępnych bez recepty, z których tylko w jednym (Vitaminum B₆ Teva), leczenie hiperoksalurii jest wskazaniem zarejestrowanym.

Przedmiotowe wskazanie nie było poddane wcześniejszej ocenie w AOTMiT.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Częstość występowania PH1 szacuje się na około 1 na 120 000 żywych urodzeń, a występowanie wynosi od 1 do 3/1 000 000 w Ameryce Północnej i Europie. Decyzja o statusie leku sierocego została oparta na podstawie szacunkowej częstości występowania 0,05/10 000 osób w Unii Europejskiej. Uznano, że odpowiada to łącznie około 2600 osobom (w rejonie Europejskiej Wspólnoty Gospodarczej).

Oszacowana liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia produktem Oxlumo wynosi od 38 do 114 pacjentów. Oszacowania przeprowadzono na podstawie danych dotyczących występowania choroby w Ameryce Północnej i Europie oraz ogólnej populacji Polski, dlatego należy je traktować z ostrożnością.

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWCYH

W badaniu rejestracyjnym NCT03681184 (ILLUMINATE-A) i NCT03905694 (ILLUMINATE-B) oceniano skuteczność kliniczną leku w oparciu o procentowe zmniejszenia ilości wydalanego szczawianu w moczu. Badanie ILLUMINATE-A (pacjenci > 6 r.ż.) było badaniem dwuramiennym, a jako komparator zastosowano placebo. Natomiast badanie ILLUMINATE-B (pacjenci < 6 r.ż.) było badaniem jednoramiennym, w którym nie zastosowano komparatora.

W badaniu ILLUMINATE-A uczestniczyło w grupie interwencji 26 pacjentów vs 13 pacjentów w grupie komparatora. Okres obserwacji w fazie głównej wynosił 6 miesięcy, a w fazie przedłużonej 60 miesięcy (cross-over). W badaniu ILLUMINATE-A uczestniczyło 18 pacjentów. Okres obserwacji był tożsamy z badaniem RCT. Przewidywany termin końca badań przypada na rok 2024.

W ramach analizy zidentyfikowano następujące ograniczenia badań rejestracyjnych: wykazanie skuteczności opiera się jedynie na parametrach zastępczych, ich wartość prognostyczna w kontekście leczenia choroby

nie jest dostępna; krótki czas obserwacji, a także niewielka liczebność próby. Dane z badania dotyczących pacjentów <6 r. ż. (ILLUMINATE-B) są ograniczone. Pacjenci w badaniu ILLUMINATE-A w szerokim przedziale wiekowym byli leczeni różnymi dawkami leku Oxlumo.

OCENA SIŁY INTERWENCJI

W badaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Oxlumo punkty końcowe nie dotyczyły śmiertelności czy jakości życia. Zgodnie z protokołem badania ILLUMINATE-A jakość życia ma być oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L oraz kwestionariusza jakości życia w chorobie nerek (KDQOL). Jednak aktualnie brak jest danych dot. jakości życia, ponieważ badanie nadal trwa.

W badaniu ILLUMINATE-A pierwszorzędnym punktem końcowym było procentowe obniżenie stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu od wartości początkowej (okres 6 miesięcy) skorygowane o masę ciała, natomiast w badaniu ILLUMINATE-B procentowa zmiana w wydalaniu szczawianu z moczem.

W badaniu ILLUMINATE-A stosowanie lumazyranu wiązało się ze statystycznie istotnym wyższym obniżeniem, o 65,4%, stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu skorygowanego o BSA w porównaniu z redukcją o 11,8% w grupie placebo, co stanowiło różnicę 53,5 punktu procentowego (95% CI: 44,8–62,3; $p < 0,0001$). W 6. miesiącu badania odnotowano spadek o 60,5% stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu w grupie otrzymującej lumazyran w porównaniu ze wzrostem o 8,5% w grupie placebo. Ponadto u pacjentów leczonych lumazyranem nastąpił szybki i trwały spadek stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu skorygowanego o BSA. W 6. miesiącu badania ILLUMINATE-B u pacjentów leczonych lumazyranem uzyskano obniżenie wyjściowego stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu o 72,0% (95% CI: 66,4; 77,5) (wartość uśredniona z okresu od 3. do 6. miesiąca). Stosowanie lumazyranu wiązało się z szybkim i trwałym obniżeniem stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu, a stopień redukcji był podobny we wszystkich grupach wagowych. Obniżenie stężenia szczawianów w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby utrzymywało się przez 12 miesięcy w okresie przedłużenia badania ILLUMINATE-A. U pacjentów w badaniu ILLUMINATE-A, którym podawano lumazyran, utrzymywała się stabilna wartość eGFR.

W badaniu ILLUMINATE-A w grupie otrzymującej lumazyran wskaźnik zdarzeń w postaci kamicy nerkowej zgłoszonych w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania wynosił 0,87 (95% CI: 0,70-1,08), w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby wyniósł 0,30 (95% CI: 0,17-0,51), a w pierwszych 6 miesiącach okresu przedłużenia badania 0,23 (95% CI: 0,13-0,43). Natomiast w grupie otrzymującej placebo wskaźnik zdarzeń w postaci kamicy nerkowej zgłoszonych w ciągu 12 miesięcy przed badaniem wynosił 0,15 (95% CI: 0,07-0,31), natomiast zaobserwowanych w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby wyniósł 0,18 (95% CI: 0,07-0,48). W badaniu ILLUMINATE-B po wizycie początkowej odnotowano 2 przypadki kamicy nerkowej u 2 pacjentów w porównaniu z 4 zdarzeniami kamicy nerkowej u 3 pacjentów w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia. Na wizycie początkowej u 14 z 18 pacjentów występowała wapnica nerek. USG nerek w 6. miesiącu wykazało poprawę u 8 pacjentów, a obustronna poprawa wystąpiła u 3 z tych pacjentów. U żadnego z 18 pacjentów nie wystąpił nowy przypadek wapnicy nerek ani nasilenie jej przebiegu.

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Średnia roczna cena katalogowa wynosi 493 000 USD.

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstępują od wykonania modelu farmakoeconomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych w przedmiotowym wskazaniu oraz analiz ekonomicznych dla ocenianego leku. Jedynie na stronie agencji HTA w Wielkiej Brytanii odnaleziono informacje o rozpoczęciu procesu analizy klinicznej i ekonomicznej lumazyranu w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1.

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Produkt leczniczy Oxlumo został zarejestrowany przez EMA na podstawie dwóch badań rejestracyjnych ILLUMINATE-A (badanie RCT) oraz ILLUMINATE-B (badanie jednoramienne) przeprowadzonych na małej, ze względu na rzadki charakter choroby, populacji w stosunkowo krótkim okresie obserwacji. Dane z badania dotyczących pacjentów <6 r. ż. (ILLUMINATE-B) są ograniczone. Pacjenci w badaniu ILLUMINATE-A w szerokim przedziale wiekowym byli leczeni różnymi dawkami leku Oxlumo. Nie badano wpływu ocenianej technologii na przeżycie oraz brak jest aktualnie wyników dot. jakości życia pacjentów. Uwzględniono jedynie punkty końcowe związane z obniżeniem szczawianów w dobowej zbiorce moczu (DZM), konkretnym stężeniem szczawianu w DZM, zmianą stężenia szczawianu w osoczu, zmianą estymowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego, zdarzeniami w postaci kamicy nerkowej.

3. PRZEDMIOT ANALIZY

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Oxlumo, roztwór do wstrzykiwań, 94,5 mg/0,5 ml, 1 fiolka,		
Substancja czynna	Lumazyran		
Oceniane wskazanie	ICD-10: E74.8- oksaluria Leczenie pierwotnej hiperoksalurii typu 1 (ang. primary hyperoxaluria type 1, PH1) we wszystkich grupach wiekowych		
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak		
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.		
Dawkowanie	Zalecana dawka lumazyranu obejmuje dawki nasycające podawane raz w miesiącu przez 3 miesiące, a następnie dawki podtrzymujące. Dawkowanie ustala się w oparciu o masę ciała.		
	Tabela 2. Schematy dawkowania w zależności od masy ciała		
	Masa ciała	Dawka nasycająca	Dawka podtrzymująca (rozpoczęcie podawania po miesiącu od ostatniej dawki nasycającej)
	<10 kg	6 mg/kg mc.	3 mg/kg mc. raz w miesiącu
10 kg do mniej niż 20 kg	6 mg/kg mc.	6 mg/kg mc. raz na 3 miesiące (kwartał)	
<20kg	3 mg/kg mc.	3 mg/kg mc. raz na 3 miesiące (kwartał)	
Droga podania	Podskórnice		
Mechanizm działania	Lumazyran to dwuniciowy mały interferujący kwas rybonukleinowy (ang. small interfering ribonucleic acid, siRNA), który obniża poziom oksydazy gl kolanowej (ang. glycolate oxidase, GO) w wyniku działania ukierunkowanego molekularnie na informacyjny kwas rybonukleinowy (mRNA) powstały w wyniku transkrypcji genu kodującego oksydazę hydroksykwasów 1 (ang. hydroxyacid oxidase 1, HAO1) w hepatocytach poprzez zjawisko interferencji RNA. W wyn ku obniżenia poziomu GO następuje zmniejszenie ilości dostępnego gliksalanu, który jest substratem w reakcji powstawania szczawianów. Prowadzi to do obniżenia stężenia szczawianów w moczu i w osoczu, które leżą u podłoża objawów chorobowych u pacjentów z PH1. Ponieważ GO w szlaku enzymatycznym znajduje się przed aminotransferazą alaninoglioksylanową (ang. alanine:glyoxylate aminotransferase, AGT), której niedobór wywołuje PH1, mechanizm działania lumazyranu jest niezależny od pierwotnej mutacji genu AGXT.		
Grupa ATC	A16AX - Inne leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego i zaburzeniach metabolizmu		
Status leku sierocego	Decyzja wykonawcza KE z dnia 21.03.2016 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady.		
Data dopuszczenia do obrotu	19.11.2020 r., EU/1/20/1496/001		
Podmiot odpowiedzialny	Alnylam Netherlands B.V.		

Źródło: ChPL Oxlumo¹

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oxlumo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 05.01.2021 r.]

4. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

4.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

Informacje ogólne

ICD-10: E74.8 – oksaluria

Hiperoksaluria typu 1 to rzadka choroba, w której wątroba wytwarza nadmierne ilości substancji zwanych szczawianami. Nerki usuwają szczawiany z organizmu poprzez wydalanie ich z moczem. Nadprodukcja szczawianów wątrobowych, spowodowana niedoborem enzymu peroksyosomalnego wątroby, przekształca się w szczawian i powoduje tworzenie się kryształów wapnia, prowadząc do kamicy moczowej, nefrokalcynozy, niewydolności nerek i schyłkowej niewydolności nerek, a także ogólnoustrojowej oksalozji z objawami kości (ból, niedokrwistość, złamania), skórę, naczynia krwionośne (zwapnienia, nadciśnienie płucne), serce (niewydolność serca, arytmie), oczy i nerwy.

Ogólnie opisano trzy rodzaje objawów choroby:

- Typ choroby o początku w wieku dziecięcym z wczesną wapnicą nerek i szybkim postępem do niewydolności nerek z powodu zwiększonego obciążenia szczawianami i niedojrzałego współczynnika filtracji kłębuszkowej (GFR);
- Typ choroby objawiający się nawracającymi kamieniami nerkowymi w okresie dojrzewania lub wczesnej dorosłości, związanym z szybkim pogorszeniem czynności nerek;
- Typ choroby o późnym początku ze sporadycznymi pasażami kamieni nerkowych i rzadziej schyłkowej niewydolności nerek jako pierwszym objawem w wieku dorosłym.

Epidemiologia

Częstość występowania PH1 szacuje się na około 1 na 120 000 żywych urodzeń, a występowanie wynosi od 1 do 3/1 000 000 w Ameryce Północnej i Europie. Decyzja o statusie leku sierocego została oparta na podstawie szacunkowej częstości występowania 0,05/10 000 osób w Unii Europejskiej. Uznano, że odpowiada to łącznie około 2600 osobom (w rejonie Europejskiej Wspólnoty Gospodarczej). Choroba jest bardziej rozpowszechniona na obszarach z mutacjami założycielskimi i gdzie powszechne są małżeństwa spokrewnione, w tym na Bliskim Wschodzie i w Afryce Północnej. Objawy PH1 zwykle po raz pierwszy pojawiają się przed 6. rokiem życia u ponad połowy pacjentów.

Źródła: EPAR Assessment Report

Rokowanie

Oprócz objawów klinicznych, niektórzy pacjenci są diagnozowani dopiero po progresji do schyłkowej niewydolności nerek, po przeszczepieniu nerki i szybkim rozwoju złogów szczawianu w przeszczepionej nerce. Mniejszość pacjentów jest identyfikowana na podstawie testów rodzinnych, ponieważ w przypadku pełnego rodzeństwa pacjentów z PH1 istnieje 25% ryzyko wystąpienia tej choroby. Dlatego rodzeństwo jest często poddawane badaniom przesiewowym w celu wykrycia subklinicznej lub wczesnej choroby. Bez względu na objawy choroby, jej nasilenie lub wiek zachorowania, patofizjologia PH1 jest taka sama w całej populacji pacjentów.

Źródło: ChPL, EPAR Assessment Report Oxlumio²

W rozdziale 12.1 „ZAŁĄCZNIKI” przedstawiono dane z dokumentu EPAR Oxlumio dot. omawianej jednostki chorobowej, epidemiologii, objawów klinicznych, diagnozy oraz leczenia.

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/oxlumio-epar-public-assessment-report_en.pdf

Kryteria populacji docelowej

Tabela 2. Kryteria populacji docelowej. Na podstawie ChPL Oxlumo oraz kryteriów kwalifikacji badań rejestracyjnych

Wskazania ChPL	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
<p>Produkt leczniczy Oxlumo jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwotnej hiperksalurii typu 1 we wszystkich grupach wiekowych.</p> <p><u>Szczególne populacje pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Osoby w podeszłym wieku Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Zaburzenia czynności wątroby Produkt leczniczy Oxlumo nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z przejściowym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej (bilirubina całkowita $>1,0$ do $1,5 \times$ GGN). Wymagana jest ostrożność podczas leczenia pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Zaburzenia czynności nerek Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate, eGFR) 60 do <90 ml/min/1,73 m²) lub umiarkowanymi (eGFR 30 do <60 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek. Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 15 do <30 ml/min/1,73 m²), schyłkową niewydolnością nerek (eGFR <15 ml/min/1,73 m²) lub chorych poddawanych dializom. Uzasadnione jest monitorowanie pod kątem bezpieczeństwa podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek. Dzieci i młodzież Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tego produktu leczniczego u dzieci wieku do 1. roku życia. Należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów. <p><u>Przeciwwskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. <p><u>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub schyłkowa niewydolność nerek Leczenie lumazyranem zwiększa stężenie kwasu glikolowego w osoczu, co może zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej lub nasilenia objawów istniejącej kwasicy metabolicznej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek. Z tego powodu należy kontrolować tych pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych kwasicy metabolicznej. Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby Ze stosowaniem produktu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wiąże się ryzyko obniżonej skuteczności leczenia. Z tego powodu należy kontrolować skuteczność leczenia u tych pacjentów. Substancja pomocnicza (zawartość sodu) Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na ml, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pisemna świadoma zgoda spełnienie wymagań związanych z badaniem potwierdzenie choroby PH1 spełnienie wymagania dotyczącego wydalania szczawianu na podstawie dobowej zbiórki moczu (DZM) w przypadku przyjmowania witaminy B6 (pirydoksyny)-zachowanie stabilnego schematu przez co najmniej 90 dni <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> klinicznie istotne obawy o zdrowie (z wyjątkiem PH1) lub kliniczne objawy pozanerkowej oksalozy układuwowej klinicznie istotne nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT i AST $> 2x$ULN; bilirubina całkowita $> 1,5x$ULN; INR $> 1,5$ULN) zakażenie wirusem HIV lub wirusem zapalenia wątroby typu B lub C szacowany GFR <30 ml/min/1,73 m² w momencie badania przesiewowego wcześniejsze leczenie badanym preparatem w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania przed pierwszą dawką badanego leku uczestnictwo w innym badaniu klinicznym przeszczep nerki lub wątroby alergia na wiele leków, oligonukleotyd lub GalNAc (n-acetylogalaktozamina) nietolerancja na wstrzyknięcia podskórne kobiety w ciąży, planujące ciążę lub karmiące piersią kobiety w okresie rozrodczym, które odmawiają stosowania antykoncepcji historia nadużywania alkoholu w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub niemożność lub niechęć do ograniczenia spożycia alkoholu w trakcie badania.

Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Oceny obciążenia stanem klinicznym dokonano na podstawie danych (YLLs, zgony, DALYs) z GHDx (ang. Global Health Data Exchange, <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>) dotyczących szerszego wskazania - zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i odporności z podziałem na płeć, ze względu na brak danych dla wskazania pierwotna hiperoksaluria typu 1. Uzyskane dane przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 3. Dane dotyczące populacji Polski pozyskane GHDx (2019 r.)

Parametr	Miara	Kobiety	Mężczyźni
YLLs (Years of Life Lost) - Utracone lata życia	Liczba	6691,38	8074,23
	Procent	0,22	0,17
	Wskaźnik (na 100 tys.)	33,75	43,39
Zgony	Liczba	263,32	228,42
	Procent	0,13	0,11
	Wskaźnik (na 100 tys.)	1,32	1,23
DALY (Disability adjusted life-years) - Lata życia skorygowane niepełnosprawnością	Liczba	56 944,19	20 144,02
	Procent	0,99	0,29
	Wskaźnik (na 100 tys.)	287,22	108,25

4.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W dniu 07.01.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Zastosowano następujące słowa kluczowe: „hyperoxaluria” / „PH1” / „guidelines”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie wytyczne: polskie PTU 2018 (stanowiące tłumaczenie europejskiego towarzystwa urologii dziecięcej) oraz europejskie (EAU 2020).

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
EAU	03.2020	Europa	https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/	<p>Zalecenia dotyczące leczenia pierwotnej hiperoksalurii. Zaordynowanie pirydoksyny w pierwotnej hiperoksalurii: silna rekomendacja</p> <p>Pacjenci z pierwotną hiperoksalurią powinni być kierowani do wyspecjalizowanych ośrodków, ponieważ skuteczność leczenia wymaga doświadczonego interdyscyplinarnego zespołu. Głównym celem terapeutycznym jest zmniejszenie endogennej produkcji szczawianów. U około 1/3 pacjentów z PH typu 1 terapia pirydoksyną normalizuje lub znacznie zmniejsza wydalanie szczawianów z moczem (LE3). Aby osiągnąć odpowiednie rozcieńczenie moczu należy dostosować spożycie płynów (do 3,5-4,0 l/d u dorosłych i 1,5 l/m² u dzieci), a także przestrzegać schematu picia okołodobowego. Możliwości terapeutyczne zapobiegania krystalizacji szczawianu wapnia obejmują hiperdiurezę, alkaliczne cytryniany i magnez. Jednak w schyłkowej niewydolności nerek PH wymaga jednoczesnego przeszczepienia wątroby i nerek.</p> <p>Schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pirydoksyna w PH1: 5-20 mg/kg/dzień na podstawie wydalanego z moczem szczawianiu i tolerancji pacjenta • Cytryniany zasadowy: 9-12 g/dzień u dorosłych, 0,1-0,15 gramorównoważnika/kg.dzień u dzieci • Magnez: 200-400 mg/dzień (w przypadku niewydolności nerek ze schematu wykluczony jest magnez) <p>Poziom dowód (LE): 1a- materiały i dane pochodzące z metaanaliz badań randomizowanych; 1b- materiały i dane pochodzące z co najmniej jednej próby randomizowanej; 2a- materiały i dane pochodzące z jednego dobrze zaprojektowanego, kontrolowanego badania przeprowadzonego bez randomizacji; 2b- materiały i dane pochodzące z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego quasi-eksperymentalnego badania innego typu; 3- materiały i dane pochodzące z dobrze zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych; 4- materiały i dane pochodzące ze sprawozdań komisji ekspertów lub będące opiniami albo opisem praktyki klinicznej doświadczonych, uznanych autorytetów medycznych.</p>
PTU	2018	Polska	https://www.pturol.org.pl/Image/files/EAU%20Guidelines%20on%20Paediatric%20Urology%202018_polish%20translation%20-%20updated%20cover%202.pdf	<p>W polskich wytycznych urologii dziecięcej hiperoksaluria opisana jest jako przyczyna powstawania kamieni nerkowych.</p> <p>Hiperoksaluria może wynikać ze zwiększonej podaży szczawianów w diecie, ich nadmiernego wchłaniania jelitowego (jak w zespole krótkiego jelita) lub wrodzonego zaburzenia metabolizmu.</p> <p>W rzadkich, pierwotnych hiperoksaluriach jeden z dwóch enzymów wątrobowych, które odgrywają rolę w metabolizmie szczawianu, może być niewydolny. W wyniku osadzania się szczawianu wapnia w nerkach może dojść do niewydolności nerek skutkującej odkładaniem się szczawianu wapnia w innych tkankach (oksalozą). Diagnoza jest stawiana jest na podstawie wyników badań laboratoryjnych świadczących o ciężkiej hiperoksalurii oraz objawów klinicznych. Ostateczne rozpoznanie wymaga biopsji wątroby w celu oceny aktywności enzymów.</p>

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
				<p>Inne postacie hiperksalurii jak wspomniano wcześniej, mogą być spowodowane nadmierną absorpcją szczawianów w przewlekłych chorobach zapalnych jelit, zapaleniu trzustki i zespole krótkiego jelita. Jednak u większości dzieci występuje "łagodna" (idiopatyczna) hiperksaluria, w której poziom szczawianów w moczu jest umiarkowanie podwyższony. Leczenie hiperksalurii polega na wymuszeniu obfitej diurezy, ograniczeniu spożycia szczawianów i regularnym przyjmowaniu wapnia. Pirydoksyna może być użyteczna w zmniejszaniu stężenia szczawianów w moczu, szczególnie w pierwotnej hiperksalurii. Podawanie cytrynianu zwiększa aktywność inhibitorów krystalizacji w moczu (LE: 4).</p> <p>Poziom dowodów (LE): 1a- materiały i dane pochodzące z metaanaliz badań randomizowanych; 1b- materiały i dane pochodzące z co najmniej jednej próby randomizowanej; 2a- materiały i dane pochodzące z jednego dobrze zaprojektowanego, kontrolowanego badania przeprowadzonego bez randomizacji; 2b- materiały i dane pochodzące z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego quasi-eksperymentalnego badania innego typu; 3- materiały i dane pochodzące z dobrze zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych; 4- materiały i dane pochodzące ze sprawozdań komisji ekspertów lub będące opiniami albo opisem praktyki klinicznej doświadczonych, uznanych autorytetów medycznych.</p>

EAU- European Association of Urology; PTU- Polskie Towarzystwo Urologiczne

W odnalezionych wytycznych nie wskazano na możliwość zastosowania terapii lumazyranem. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że omawiany lek został zarejestrowany w listopadzie 2020 roku, natomiast najnowsze wytyczne opublikowane zostały w marcu 2020 r. Wytyczne polskie jako opcję terapeutyczną wskazują wymuszenie obfitej diurezy, ograniczenie spożycia szczawianów i regularne przyjmowanie wapnia. Zarówno w polskich jak i w europejskich wytycznych wskazano na możliwość stosowania pirydoksyny w celu obniżenia stężenia szczawianów w moczu, a także cytrynianów, które zmniejszają proces krystalizacji. Podsumowując odnalezione wytyczne, obecnie leczenie hiperksalurii polega na przestrzeganiu odpowiedniej diety i stosowaniu pirydoksyny. W związku z tym, komparatorem analizowanej technologii jest terapia pirydoksyną.

4.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Przedmiotowe wskazanie nie było poddane wcześniejszej ocenie w AOTMiT.

4.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnie w Polsce nie są finansowane technologie we wskazaniu hiperoksaluria pierwotna typu 1.

Dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej.

Zarówno polskie jak i europejskie wytyczne jako opcję terapeutyczną w leczeniu hiperoksalurii wskazują stosowanie pirydoksyny (witamina B₆). Obecnie w Polsce zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, według stanu na dzień 1 stycznia 2020 r. (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z 2020, poz. 48) zarejestrowane i dostępne w obrocie są dwa produkty lecznicze z powyższą substancją czynną w dawce 50 mg: Vitaminum B₆ Teva oraz Vitaminum B₆ Polfarmex. Leczenie hiperoksalurii jest jednym ze wskazań rejestracyjnych produktu firmy Teva, w związku z tym stosowanie produktu firmy Polfarmex w leczeniu PH1 byłoby stosowaniem pozarejestrowanym (off-label). Dodatkowo, pirydoksyna jest składnikiem wieloskładnikowych produktów leczniczych.

PODSUMOWANIE:

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu hiperoksalurii jedyną dostępną opcją terapeutyczną jest pirydoksyna, która wg obwieszczenia Ministra Zdrowia z 21.12.2020 r. nie jest na ten moment finansowana ze środków publicznych. Pirydoksyna jest dostępna w dwóch produktach leczniczych dostępnych bez recepty, z których tylko w jednym (Vitaminum B₆ Teva), leczenie hiperoksalurii jest wskazaniem zarejestrowanym.

4.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Obecnie nie ma zarejestrowanego produktu leczniczego do leczenia PH1. Obecny kliniczny standard opieki obejmuje następujące zabiegi:

- Hiperhydratacja i inhibitory krystalizacji;
- Pirydoksyna;
- Leczenie zastępcze nerki (ang. renal replacement therapy, RRT) i przeszczepianie (przeszczep wątroby lub łączony przeszczep nerki i wątroby).

Pacjenci z pogarszającą się czynnością nerek regularnie wymagają RRT lub przeszczepu. W zależności od ogólnego poziomu szczawianów, regularny harmonogram dializ (3x / tydzień) jest często niewystarczający i często potrzebny jest intensywne RRT (6x / tydzień z dodaną dializą otrzewnową).

Uznaje się, że obecne metody leczenia (np. przewodnienie i inhibitory krystalizacji) mogą powodować problemy z przestrzeganiem zaleceń i/lub istotne obniżenie jakości życia i narażać pacjentów na zabiegi inwazyjne (gastrostomia i założenie zgłębnika nosowo-żołądkowego). Terapie te są uciążliwe w przypadku małych dzieci, które nie są w stanie sprostać takim wymaganiom. Leczenie pirydoksyną dotyczy również tylko mniejszości pacjentów, a dane dotyczące skuteczności nie są dostępne. RRT i przeszczep są procedurami inwazyjnymi i zarezerwowane dla osób w końcowym stadium choroby. Przeszczep z wyprzedzeniem naraża pacjentów na istotne ryzyko operacyjne, a następnie immunosupresję przez całe życie. Takie procedury są obciążone zwiększoną zachorowalnością, a także śmiertelnością.

Zgodnie z danymi GBD z 2019 r. dla Polski brak jest szczegółowych danych dotyczących obciążenia PH1 w populacji, natomiast dane dla szerszej populacji (zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i odporności) wskazują, że szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu w przypadku mężczyzn wynosi 8074,23, a w przypadku kobiet 6691,38. Natomiast szacowana utrata lat życia skorygowana niepełnosprawnością wyniosła u mężczyzn 20 144,02, a u kobiet 56 944,19.

Niektórzy pacjenci są diagnozowani dopiero po progresji do schyłkowej niewydolności nerek, po przeszczepieniu nerki i szybkim rozwoju złogów szczawianu w przeszczepionej nerce. Mniejszość pacjentów jest identyfikowana

na podstawie testów rodzinnych, ponieważ w przypadku pełnego rodzeństwa pacjentów z PH1 istnieje 25% ryzyko wystąpienia tej choroby. Bez względu na objawy choroby, jej nasilenie lub wiek zachorowania, patofizjologia PH1 jest taka sama w całej populacji pacjentów.

5. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

5.1 Szacowanie wielkości populacji

Częstość występowania PH1 szacuje się na około 1 na 120 000 żywych urodzeń, a występowanie wynosi od 1 do 3/1 000 000 w Ameryce Północnej i Europie. Decyzja o statusie leku sierociego została oparta na podstawie szacunkowej częstości występowania 0,05/10 000 osób w Unii Europejskiej. Uznano, że odpowiada to łącznie około 2600 osobom (w rejonie Europejskiej Wspólnoty Gospodarczej). Choroba jest bardziej rozpowszechniona na obszarach z mutacjami założycielskimi i gdzie powszechne są małżeństwa spokrewnione, w tym na Bliskim Wschodzie i w Afryce Północnej. Objawy PH1 zwykle po raz pierwszy pojawiają się przed 6. rokiem życia u ponad połowy pacjentów.

Źródła: EPAR Assessment Report

Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z dnia 30 czerwca 2020 roku³, ludność Polski liczy 38 354 000 osób. Na podstawie ww. danych można oszacować, że populacja docelowa to 38-114 pacjentów.

Jednak należy wziąć pod uwagę, że powyższe oszacowania nie są precyzyjne ze względu na to, że nie odnaleziono dokładnych danych dla Polski dot. występowania hiperoksalurii pierwotnej typu 1, a opierano się jedynie na występowaniu choroby w Ameryce Północnej i Europie.

5.2 Podsumowanie szacowania populacji

Na podstawie dostępnych danych oszacowano, że populacja kwalifikująca się do leczenia produktem Oxlummo może wynosić w zakresie 38-114 pacjentów. Oszacowania przeprowadzono na podstawie danych dotyczących populacji w Ameryce Północnej i Europie, dlatego należy je traktować z ostrożnością.

³ Główny Urząd Statystyczny, Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2020 r. Stan w dniu 30 czerwca. Warszawa 2020

6. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

6.1 Opis badań rejestracyjnych leku

Tabela 5. Skrócowa charakterystyka badań rejestracyjnych

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/wyłączenia	Liczebność - interwencja	Liczebność - komparator	Długość obserwacji
ILLUMINATE-A	NCT03681184	Alnylam Pharmaceuticals	RCT	ILLUMINATE-A jest randomizowanym, podwójnie zaślepionym, prowadzonym w wielu ośrodkach (8 krajów), kontrolowanym placebo badaniem III fazy z udziałem pacjentów od 6 roku życia <u>Interwencja:</u> Ø Grupa A: Lumazyran (LUM) podawany podskórnie Ø Grupa B: Placebo - (PLC) 0,9% NaCl (sól fizjologiczna) W fazie przedłużonej	<u>Pierwszorzędowy:</u> • proc entowe obniżenie stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu od wartości początkowej (okres 6 miesięcy) skorygowane o masę ciała <u>Pozostałe:</u> • bez względna zmiana w stężeniu szczawianu w DZM skorygowana o powierzchnię ciała • zmiana stosunku stężenia szczawianu do współczynnika kreatyniny (wartość/górna granica normy [ang, Upper Limit of Normal. ULN]) z DZM	Pacjenci od 6 r.ż.z potwierdzoną chorobą PH1	<u>Kryteria włączenia:</u> • wiek ≥6 lat • pisemna świadoma zgoda • spełnienie wymagań związanych z badaniem • potwierdzenie choroby PH1 • spełnienie wymagania dotyczącego wydalania szczawianu na podstawie dobowej zbiórki moczu (DZM) • w przypadku przyjmowania witaminy B6 (pirydoksyny)- zachowanie stabilnego schematu przez co najmniej 90 dni <u>Kryteria wyłączenia:</u> • klinicznie istotne obawy o zdrowie (z wyjątkiem PH1) lub kliniczne objawy pozanerkowej oksalozy układowej • klinicznie istotne nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT i	26 pacjentów	13 pacjentów	Okres obserwacji: Faza główna: 6 miesięcy Faza przedłużona: 60 miesięcy (cross-over) Przewidywany koniec badania 01.2024 r

				<p>wszyscy pacjenci przyjmowali lumazyran</p> <p>Przewidywany koniec badania 01.2024 r</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników ze stężeniem szczawianu w DZM na poziomie lub poniżej 1,5xULN • odsetek uczestników ze stężeniem szczawianu w DZM na poziomie lub poniżej 1xULN • procentowa zmiana stężenia szczawianu w osoczu • bezwzględna zmiana stężenia szczawianu w osoczu • zmiana na estymowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR⁴) <p>Faza przedłużona:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezwzględna zmiana stężenia szczawianu w DZM • procentowa zmiana w stężeniu szczawianu w DZM w stosunku 		<p>AST⁵ > 2xULN; bilirubina całkowita⁶ > 1,5xULN; INR⁷ > 1,5ULN)</p> <ul style="list-style-type: none"> • zakażenie wirusem HIV lub wirusem WZW typu B lub C • szacowany GFR <30 ml/min/1,73 m² w momencie badania przesiewowego • wcześniej ze leczenie badanym preparatem w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania przed pierwszą dawką badanego leku • uczestnictwo w innym badaniu klinicznym • przeszczep nerki lub wątroby • alergia na wiele leków, oligonukleotyd lub GalNAc (N-acetylogalaktozamina) • nietolerancja na wstrzyknięcia podskórne • kobiety w ciąży, planujące ciążę lub karmiące piersią • kobiety w okresie rozrodczym, które odmawiają stosowania antykoncepcji • historia nadużywania alkoholu 		
--	--	--	--	---	--	--	--	--

⁴ Norma GFR: ≥ 90 ml/min/1,73 m² [Medycyna Praktyczna; https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/51974.gfr]

⁵ Norma AST (aminotransferaza asparaginianowa) i ALT (aminotransferaza alaninowa): < 40 IU/l, Medycyna Praktyczna <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.7>.

⁶ Norma bilirubina całkowita: 5,1 – 20,5 μ mol/l (0,3–1,2 mg/dl), Medycyna Praktyczna <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.21>.

⁷ Norma INR: 0,85 – 1,15, Medycyna Praktyczna https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/152270.czas-protrombinowy-i-inr

					<p>do wartości wyjściowej</p> <ul style="list-style-type: none"> • proc ent czasu, przez który w DZM stężenie szczawianu było równe lub niższe od 1,5xULN (okres: 36 miesięcy) • zmia na stosunku stężenia szczawianu do współczynnika kreatyniny (wartość/ULM) w stosunku do wartości wyjściowej z DZM • zmia na estymowanego GFR od wartości początkowej 		<p>w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub niemożność lub niechęć do ograniczenia spożycia a alkoholu w trakcie badania</p>			
ILLUMINAT E-B	NCT03905694	Alnylam Pharmaceuticals	Badanie jednoramienne	<p>ILLUMINATE-B jednoramienne, wielośrodkowe otwarte badanie kliniczne III fazy prowadzone u dzieci poniżej 6 roku życia z pierwotną hiperoksalurią typu 1</p> <p><u>Interwencja:</u> Lumazyran podawany podskórnie</p> <p>Przewidywany koniec badania: 19.08.2024 r.</p>	<p><u>Pierwszorządowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • proc entowa zmiana w wydalaniu szczawianu z moczem <p><u>Pozostałe (faza przedłużona)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • proc entowa zmiana stężenia szczawianu wydalanego z moczem • bez względną zmianę w stężeniu szczawianu wydalanego z moczem 	Dzieci poniżej 6 roku życia z pierwotną hiperoksalurią typu 1	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek <6 lat • potwierdzona na pierwotną hiperoksaluria typu 1 • spełnienie wymagań dotyczącego wydalania szczawianów z moczem • w przypadku przyjmowania witaminy B6 (pirydoksyny)- zachowanie stabilnego schematu przez co najmniej 90 dni <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłowy poziom kreatyniny 	18 pacjentów	nd	<p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>Faza główna: 6 miesięcy</p> <p>Faza przedłużona: 60 miesięcy</p> <p>Przewidywany koniec badania: 19.08.2024 r.</p>

				<ul style="list-style-type: none"> • procent czasu, w którym stwierdzono obecność szczawianu w moczu w stosunku do współczynnika kreatyniny poniżej lub równy progowi blisko normalizacji ($\leq 1,5\text{ULN}$) • odsetek uczestników, u których stężenie wydalanego szczawianu w moczu mieściło się w granicach $\leq \text{ULM}$ $\leq 1,5\text{xULN}$ • procentowa zmiana stężenia szczawianu w osoczu • bezwzględna zmiana stężenia szczawianu w osoczu • właściwości farmakokinetyczne: C_{max}, t_{max}, $t_{1/2}$, AUC, klirens, pozorna objętość dystrybucji (okres: 24 miesiące) • zmiana estymowanego GFR od wartości wyjściowej 	<p>w surowicy podczas badań przesiewowych u niemowląt <1 r.ż.</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak względnie zachowanej funkcji nerek • kliniczne objawy ogólnoustrojowej oksalozy • przeszczerp nerki lub wątroby 			
--	--	--	--	---	--	--	--	--

					<ul style="list-style-type: none"> • częś totliwość zdarzeń niepożądaných (AE) 					
--	--	--	--	--	---	--	--	--	--	--

Źródło: NCT03681184⁸; NCT03905694

9

⁸ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03681184?term=lumasiran&draw=2&rank=4>

⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03905694?term=lumasiran&draw=2&rank=2>

Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym u pacjentów powyżej 6 roku życia (ILLUMINATE-A) komparatorem było placebo (0,9% NaCl), natomiast badanie rejestracyjne u pacjentów poniżej 6 roku życia (ILLUMINATE-B) było badaniem jednoramiennym. Na podstawie metodologii przeprowadzonych badań rejestracyjnych można stwierdzić, iż brak jest komparatora, który byłby skuteczną opcją terapeutyczną.

Punkty końcowe:

- Śmiertelność: nie oceniano
- Jakość życia: brak wyników (na podstawie protokołu badania ILLUMINATE-A jakość życia ma być oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L oraz kwestionariusza jakości życia w chorobie nerek (KDQOL - Kidney disease Quality of Life Questionnaire)).
- Pozostałe punkty końcowe: oceniano punkty końcowe związane z: obniżeniem szczawianów w dobowej zbiorce moczu, konkretnym stężeniem szczawianu w DZM, zmianą stężenia szczawianu w osoczu, zmianą estymowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego, zdarzeniami w postaci kamicy nerkowej. W badaniu ILLUMINATE-A pierwszym punktem końcowym było procentowe obniżenie stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu od wartości początkowej (okres 6 miesięcy) skorygowane o masę ciała, natomiast w badaniu ILLUMINATE-B procentowa zmiana w wydalaniu szczawianu z moczem.

Ocena innych elementów jakości badania

Ocenę jakości badania ILLUMINATE-B w skali NICE oceniono na 7/8 pkt. Ocena została przeprowadzona na podstawie danych z EPAR Oxlumio i clinical trials NCT03905694, dlatego wnioskowanie na tej podstawie należy traktować z ostrożnością. Szczegóły w poniższej tabeli.

Tabela 6. Jakość badania ILLUMINATE-B wg skali NICE

Kategorie	ILLUMINATE-B
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
SUMA	7/8

Natomiast ocena według The Cochrane Collaboration badania ILLUMINATE-A nie była możliwa ze względu na brak wystarczających danych w EPAR Oxlumio oraz clinical trials NCT03681184. Nie odnaleziono publikacji pełnotekstowych dotyczących powyższego badania, co uniemożliwia ocenę możliwie zaistniałych odstępstw od protokołu badania.

Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

W wyniku przeglądu EMA zidentyfikowała następujące ograniczenia badań rejestracyjnych:

- Wykazanie skuteczności opiera się jedynie na parametrach zastępczych, ich wartość prognostyczna w kontekście leczenia choroby nie jest dostępna.

-
- W badaniu wzięty był pod uwagę krótki czas obserwacji, a także niewielka liczebność próby.
 - Dane z badania dotyczących pacjentów <6 r. ż. (ILLUMINATE-B) są ograniczone (obejmują tylko 2 dzieci <1 r.ż. i 4 pacjentów było w wieku < 2 lat. Leczenie pacjentów z bardzo młodej populacji jest zatem obarczone dodatkową niepewnością.
 - Pacjenci w badaniu ILLUMINATE-A w szerokim przedziale wiekowym byli leczeni różnymi dawkami leku Oxlumo.
 - Wyniki z badania ILLUMINATE-B dotyczące najmłodszej (tj. <2 lat) populacji oraz pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są bardzo ograniczone.
 - Brak jest danych dotyczących leczenia produktem Oxlumo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (dowolnego stopnia).

Brak wyników opublikowanych w formie publikacji pełnotekstowych.

Dodatkowo należy zauważyć, że badania rejestracyjne są w toku, dlatego powinno się cyklicznie aktualizować wyniki.

Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Punkty końcowe w badaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Oxlumo nie dotyczyły śmiertelności czy jakości życia. Zgodnie z protokołem badania ILLUMINATE-A jakość życia ma być oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L oraz kwestionariusza jakości życia w chorobie nerek (KDQOL). Jednak aktualnie brak jest danych dot. jakości życia, ponieważ badanie nadal trwa. Punkty końcowe głównie odnosiły się do obecności/stężenia szczawianów, w tym pierwszorzędowy punkt końcowy dot. procentowego obniżenia stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu od wartości początkowej (okres 6 miesięcy) skorygowane o masę ciała w badaniu ILLUMINATE-A oraz procentowa zmiana w wydalaniu szczawianu z moczem w badaniu ILLUMINATE-B.
- W badaniach okres obserwacji wynosił 6 miesięcy, faza przedłużona 60 miesięcy (cross-over). Natomiast przewidywany koniec badania to 01.2024 r

6.2 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Produkt leczniczy Oxlumo został zarejestrowany przez EMA na podstawie dwóch badań rejestracyjnych ILLUMINATE-A oraz ILLUMINATE-B. ILLUMINATE-A to wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy z grupą kontrolną placebo (0,9% NaCl). Do badania włączono łącznie 39 pacjentów (13 w grupie interwencji i 26 w grupie komparatora) powyżej 6 roku życia. ILLUMINATE-B to jednoramienne, wieloośrodkowe otwarte badanie kliniczne III fazy prowadzone u dzieci poniżej 6 roku życia z pierwotną hiperoksalurią typu 1. Do badania włączono 18 pacjentów.

Punkty końcowe w badaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Oxlumo nie dotyczyły śmiertelności czy jakości życia. Zgodnie z protokołem badania ILLUMINATE-A jakość życia ma być oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L oraz kwestionariusza jakości życia w chorobie nerek (KDQOL). Jednak aktualnie brak jest danych dot. jakości życia, ponieważ badanie nadal trwa. Punkty końcowe głównie odnosiły się do obecności/stężenia szczawianów, w tym pierwszorzędowy punkt końcowy dot. procentowego obniżenia stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu od wartości początkowej (okres 6 miesięcy) skorygowane o masę ciała w badaniu ILLUMINATE-A oraz procentowa zmiana w wydalaniu szczawianu z moczem w badaniu ILLUMINATE-B. Ze względu na to, że badania opierają się jedynie na parametrach zastępczych, ich wartość prognostyczna w kontekście leczenia choroby nie jest dostępna.

Ocenę jakości badania ILLUMINATE-B w skali NICE oceniono na 7/8 pkt. Ocena została przeprowadzona na podstawie danych z EPAR Oxlumo i clinical trials NCT03905694, dlatego wnioskowanie na tej podstawie należy traktować z ostrożnością. Natomiast odstąpiono od oceny Collaboration badania ILLUMINATE-A według The Cochrane ze względu na brak wystarczających danych.

7. OCENA SIŁY INTERWENCJI

7.1 Ocena skuteczności klinicznej

Badanie ILLUMINATE-A

Do tego 6-miesięcznego, kontrolowanego placebo badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby zrandomizowano łącznie 39 pacjentów z PH1 w stosunku 2:1 do grupy, której podawano podskórną lumazyran, i do grupy placebo. Pacjentom podawano 3 dawki nasycające lumazyranu w ilości 3 mg/kg mc. lub placebo raz w miesiącu, a następnie dawki podtrzymujące lumazyranu w ilości 3 mg/kg mc. lub placebo raz na kwartał. Po 6 miesiącach leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby wszyscy pacjenci, w tym pacjenci pierwotnie przypisani do grupy placebo, przechodzili do okresu przedłużenia badania, w którym przyjmowali lumazyran.

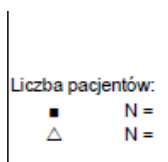
Charakterystyka populacji chorych włączonych do fazy głównej badania:

- liczba pacjentów: 26 (LUM), 13 (PLC);
- mediana wieku w momencie podania pierwszej dawki: 14,9 roku (zakres: 6,1-61,0 lat)
- płeć: 66,7% męska, 32,3% żeńska
- rasa biała: 76,9%
- wyjściowa mediana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu skorygowanego o BSA: 1,72 mmol/24h/1,73 m²
- wyjściowa mediana stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu: 0,21 mmol/mmol
- wyjściowa mediana stężenia szczawianów w osoczu: 13,1 μmol/l.
- czynność nerek: prawidłowa (33,3%), łagodna niewydolność nerek¹⁰ (NN) (48,7%), umiarkowana NN (18%)
- dodatni wywiad w kierunku kamicy nerkowej: 84,6%
- dodatni wywiad w kierunku wapnicy nerek: 5,8%

Obie badane grupy były wzajemnie zrównoważone w punkcie początkowym badania pod względem wieku, stężenia szczawianów w moczu i eGFR.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było procentowe obniżenie skorygowanego o BSA, uśrednionego stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu w okresie od 3. do 6. miesiąca badania w stosunku do wartości wyjściowej*. Ze stosowaniem lumazyranu wiązało się statystycznie istotne obniżenie o 65,4% stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu skorygowanego o BSA w porównaniu z redukcją o 11,8% w grupie placebo, co stanowiło różnicę 53,5 punktu procentowego (95% CI: 44,8–62,3; p < 0,0001). Zgodnie z pierwszorzędownym punktem końcowym w 6. miesiącu badania odnotowano spadek o 60,5% stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu w grupie otrzymującej lumazyran w porównaniu ze wzrostem o 8,5% w grupie placebo. Ponadto u pacjentów leczonych lumazyranem nastąpił szybki i trwały spadek stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu skorygowanego o BSA, jak przedstawiono na rycinie 1.

¹⁰ Klasyfikacja niewydolności nerek: łagodna (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), umiarkowana (eGFR od 60 do < 90 ml/min/1,73 m²), ChPL Oxlumo, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oxlumo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 05.01.2021 r.]



WW = wartość wyjściowa; BSA = pole powierzchni ciała; M = miesiąc; SEM = błąd standardowy średniej (ang. standard error of mean).

Punkty na wykresie reprezentują średnią procentową zmianę w stosunku do wartości wyjściowej (\pm SEM).

Ryc. 1 Procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej skorygowanego o BSA stężenia szczawianów w DZM w poszczególnych miesiącach

Prawidłowe lub zbliżone do prawidłowego stężenie szczawianów w dobowej zbiorce moczu skorygowane o BSA ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) w 6. miesiącu badania uzyskano u wyższego odsetka pacjentów leczonych lumazyranem niż pacjentów otrzymujących placebo.

Tabela 7. Wyniki oceny drugorzędowych punktów końcowych z trwającego 6 miesięcy, kontrolowanego placebo okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby

Punkty końcowe	Lumazyran (N=26)	Placebo (N=13)	Różnica między badanymi grupami (95% CI)	Wartość p
Odsetek pacjentów ze stężeniem szczawianów w dobowej zbiorce moczu nieprzekraczającym ULN [‡]	0,5 (0,3;0,7) §	0 (0;0,2) §	0,5 (0,2; 0,7)	0,001 [#]
Odsetek pacjentów ze stężeniem szczawianów w dobowej zbiorce moczu nieprzekraczającym 1,5 × ULN [‡]	0,8 (0,6; 1,0) §	0 (0;0,2) §	0,8 (0,5; 0,9)	<0,0001 [#]
Procentowy spadek stężenia szczawianów w osoczu w stosunku do wartości wyjściowej [¶]	39,8 (2,9) [†]	0,3 (4,3) [†]	39,5 (28,9; 50,1)	<0,0001

Wyniki oparto na oznaczeniu metodą chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas (ang. liquid chromatography tandem mass spectrometry, LC-MS/MS).

* Wartość szacunkowa oparta na średnim procentowym spadku obliczonym metodą najmniejszych kwadratów w miesiącach 3, 4, 5 i 6 przy użyciu modelu mieszanego dla pomiarów powtarzanych.

† Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (SEM).

‡ ULM stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu skorygowanego o BSA = 0,514 mmol/24 h/1,73 m².

§ 95% CI na podstawie dokładnego przedziału ufności Cloppera-Pearsona.

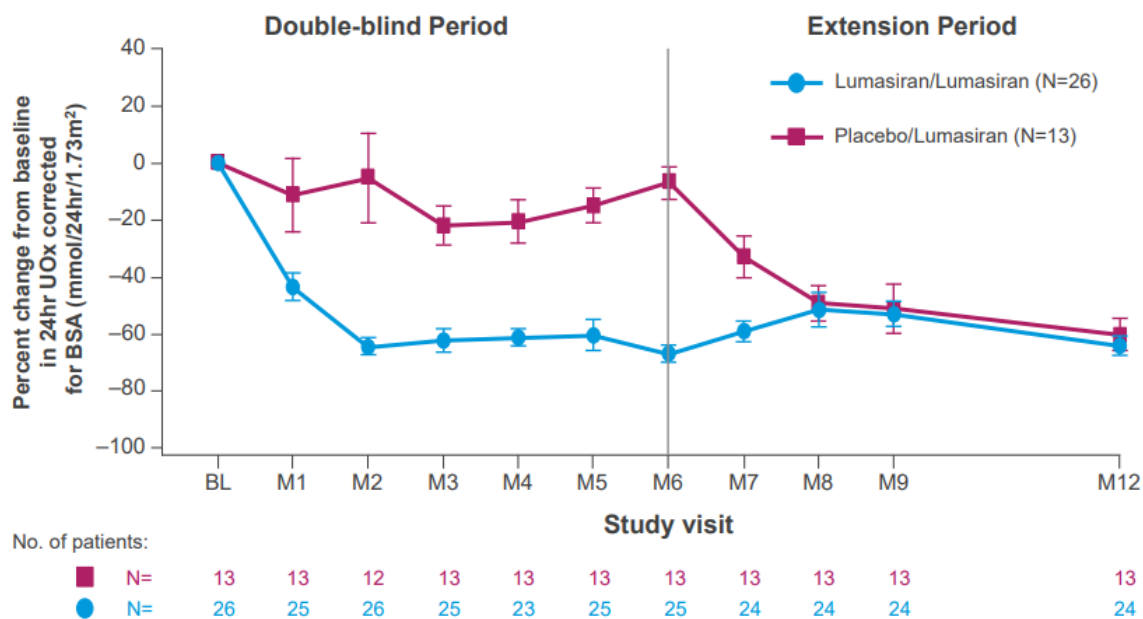
¶ Obliczone metodą Newcombe'a-Wilsona.

Wartość p wyliczono na podstawie testu Cochran-Mantela-Haenszela ze stratyfikacją względem wyjściowego stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu skorygowanego o BSA (wyróżniając dwie warstwy: $\leq 1,70$ oraz $> 1,70$ mmol/24 h/1,73 m²).

β Analizie poddano 23 pacjentów przyjmujących lumazyran i 10 pacjentów z grupy placebo, u których stwierdzono wartość wyjściową umożliwiającą jej obniżenie.

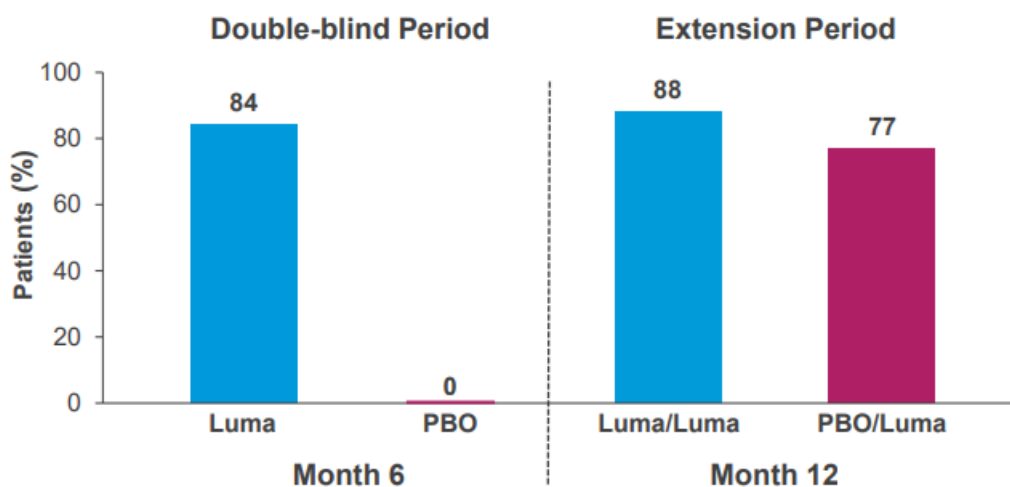
Obniżenie skorygowanego o BSA stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów z PH1 przyjmujących lumazyran w porównaniu z placebo było podobne we wszystkich określonych w protokole badania podgrupach, w tym w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek, płeć, rasę, stopień zaburzeń czynności nerek, stosowanie pirydoksyny (witaminy B6) w punkcie wyjściowym badania oraz dodatni wywiad w kierunku objawów kamicy nerkowej.

Faza przedłużona¹¹



Ryc. 2 Procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej skorygowanego o BSA stężenia szczawianów w DZM w poszczególnych miesiącach z fazą przedłużoną badania

Obniżenie stężenia szczawianów w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby utrzymywało się przez 12 miesięcy w okresie przedłużenia badania.



Ryc. 3 Odsetek pacjentów ze stężeniem szczawianu w DZM $\leq 1,5xULN$ z fazą przedłużoną badania

U pacjentów stosujących cały czas lumazyran stwierdzono normalizację stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny do 12. miesiąca. Natomiast w przypadku pacjentów stosujących wcześniej placebo, a w fazie przedłużonej lumazyran 77% osiągnęło normalizację.

Badanie ILLUMINATE-B

Do prowadzonego obecnie wieloośrodkowego badania w grupie pojedynczej z udziałem pacjentów z PH1 włączono ogółem 18 pacjentów, którym podawano lumazyran.

Charakterystyka populacji w badaniu:

- wiek <6 lat

¹¹ [American Society of Nephrology \(ASN\) \(Kidney Week\) 10/22/2020](#)

- eGFR > 45ml/min/1,73m² u pacjentów w wieku co najmniej 12 miesięcy
- prawidłowe stężenie kreatyniny¹² w surowicy u pacjentów wieku poniżej 12 miesięcy
- w pierwszorzędowej analizie okresowej (po 6 miesiącach leczenia, po pierwszej dawce): 3 pacjentów ważyło <10 kg, 12 pacjentów ważyło od 10 kg do 20 kg, a 3 pacjentów ważyło ≥ 20 kg
- mediana wieku pacjentów w momencie podania pierwszej dawki wynosiła 51,4 miesiąca (zakres 4,0- 74,0 miesiąca),
- płeć: 44,4% męska, 55,6% żeńska
- rasa biała: 88,9%
- wyjściowa mediana stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu wynosiła 0,47 mmol/mmol

W 6. miesiącu u pacjentów leczonych lumazyranem uzyskano pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. obniżenie wyjściowego stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu o 72,0% (95% CI: 66,4; 77,5) (wartość uśredniona z okresu od 3. do 6. miesiąca). Stosowanie lumazyranu wiązało się z szybkim i trwałym obniżeniem stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu (rycina 2), a stopień redukcji był podobny we wszystkich grupach wagowych. Procentowe obniżenie stężenia szczawianów w moczu było spójne z danymi z badania ILLUMINATE-A.

Liczba pacjentów:

- N =
- N =
- ▲ N =
- * N =

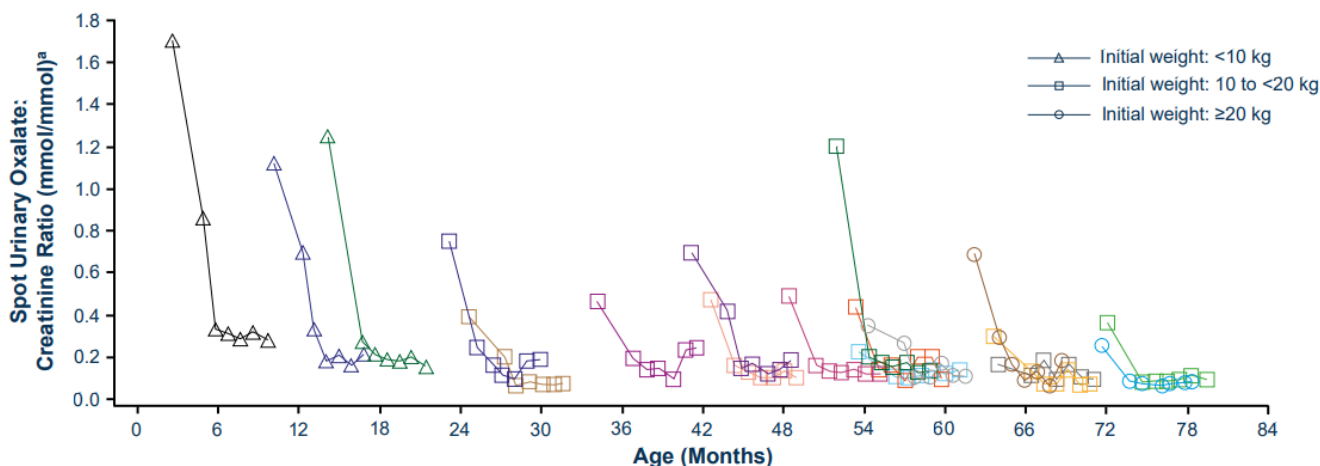
Ryc. 4. Procentowa zmiana stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu względem wartości wyjściowej w poszczególnych miesiącach

U 9 pacjentów uzyskano stężenie zbliżone do prawidłowego ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$), a u 1 z tych pacjentów stwierdzono normalizację stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu ($\leq \text{ULN}$) w 6. miesiącu. Ponadto zaobserwowano średnie obniżenie stężenia szczawianów w osoczu o 31,73%¹³ (95% CI: 23,9–39,5) od punktu początkowego badania do 6. miesiąca (wartość uśredniona z okresu od 3. do 6. miesiąca). Wartość eGFR była stabilna w okresie 6 miesięcy.

Na poniższej rycinie przedstawiono szybkie i trwałe zmniejszenie stężenia szczawianów u wszystkich pacjentów.

¹² Zakres wartości referencyjnych: <1. tyg. życia (40-82 $\mu\text{mol/l}$); 1.-4. tydzień życia (15-49 $\mu\text{mol/l}$); 1.-12. miesiąc życia (6-23 $\mu\text{mol/l}$) [Medycyna Praktyczna, <https://www.mp.pl/pediatria/praktyka-kliniczna/badania-laboratoryjne/176082.laboratoryjne-wskazniki-czynnosci-nerek,1>]

¹³ Zgodnie z EPAR Oxlumio https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/oxlumio-epar-public-assessment-report_en.pdf, zgodnie z ChPL Oxlumio 331,7% https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oxlumio-epar-product-information_pl.pdf



^ammol/mmol=0,796 mg/mg

Ryc. 5. Wartości pacjentów stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu dot. kreatyniny od wizyty początkowej do 6 miesiąca¹⁴

PODSUMOWANIE

W badaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Oxlumo punkty końcowe nie dotyczyły śmiertelności czy jakości życia. Zgodnie z protokołem badania ILLUMINATE-A jakość życia ma być oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L oraz kwestionariusza jakości życia w chorobie nerek (KDQOL).

Badanie ILLUMINATE-A

Stosowanie lumazyranu wiązało się ze statystycznie istotnym obniżeniem o 65,4% stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu skorygowanego o BSA w porównaniu z redukcją o 11,8% w grupie placebo, co stanowiło różnicę 53,5 punktu procentowego (95% CI: 44,8–62,3; $p < 0,0001$). Zgodnie z pierwszorzędnym punktem końcowym w 6. miesiącu badania odnotowano spadek o 60,5% stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu w grupie otrzymującej lumazyran w porównaniu ze wzrostem o 8,5% w grupie placebo. Ponadto u pacjentów leczonych lumazyranem nastąpił szybki i trwały spadek stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu skorygowanego o BSA.

Obniżenie skorygowanego o BSA stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów z PH1 przyjmujących lumazyran w porównaniu z placebo było podobne we wszystkich określonych w protokole badania podgrupach.

Obniżenie stężenia szczawianów w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby utrzymywało się przez 12 miesięcy w okresie przedłużenia badania.

Badanie ILLUMINATE-B

W 6. miesiącu u pacjentów leczonych lumazyranem uzyskano pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. obniżenie wyjściowego stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu o 72,0% (95% CI: 66,4; 77,5) (wartość uśredniona z okresu od 3. do 6. miesiąca). Stosowanie lumazyranu wiązało się z szybkim i trwałym obniżeniem stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu, a stopień redukcji był podobny we wszystkich grupach wagowych. Procentowe obniżenie stężenia szczawianów w moczu było spójne z danymi z badania ILLUMINATE-A.

¹⁴ [American Society of Nephrology \(ASN\) \(Kidney Week\) 10/22/2020](http://www.asn-online.org/abstracts/abstract.asp?abstractid=10222020)

7.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Badanie ILLUMINATE-A

Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) i zdarzenia w postaci kamicy nerkowej (zgłaszane jako liczba zdarzeń/100 osobodni) oceniano przez okres leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i okres przedłużenia badania, łącznie przez 12 miesięcy. U pacjentów, którym podawano lumazyran, utrzymywała się stabilna wartość eGFR. Na poniższym wykresie przedstawiono wartości eGFR mierzone pacjentom podczas comiesięcznych wizyt.

No. of Patients:



Ryc. 6. Wartości eGFR (ml/min/1,73m²) w poszczególnych miesiącach

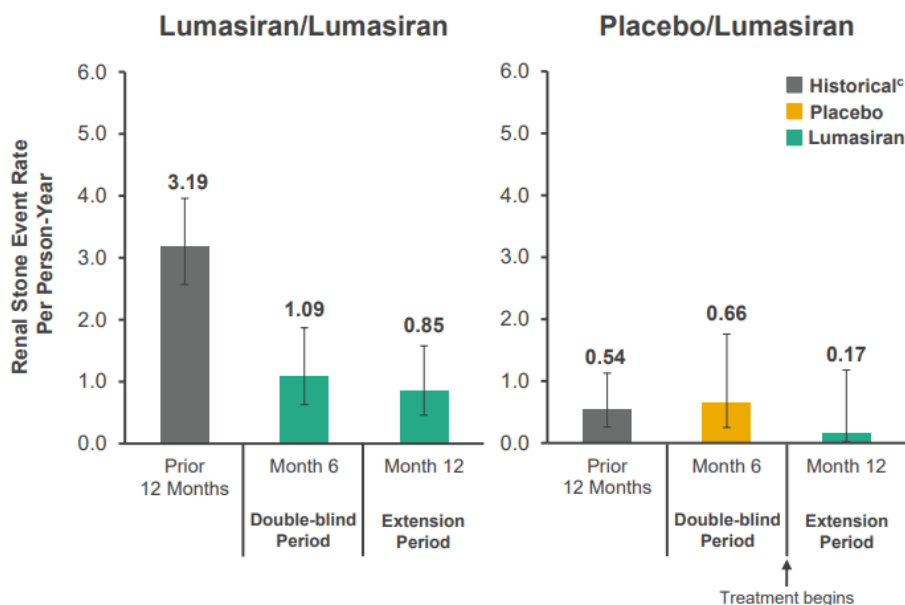
Dodatkowo w grupie otrzymującej lumazyran:

- wskaźnik zdarzeń w postaci kamicy nerkowej zgłoszonych w ciągu 12 miesięcy przed udzieleniem zgody wynosił 0,87 (95% CI: 0,70-1,08)
- wskaźnik zdarzeń w postaci kamicy nerkowej zaobserwowanych w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby wyniósł 0,30 (95% CI: 0,17-0,51), a w pierwszych 6 miesiącach okresu przedłużenia badania 0,23 (95% CI: 0,13-0,43)
- U 3 pacjentów (z 22 u których wykonano USG nerek w punkcie wyjściowym i po 6 miesiącach) stwierdzono zmniejszenie nasilenia wapnicy nerek, a u pozostałych (19 pacjentów) nie stwierdzono zmian w nasileniu wapnicy nerek

W grupie otrzymującej placebo:

- wskaźnik zdarzeń w postaci kamicy nerkowej zgłoszonych w ciągu 12 miesięcy przed udzieleniem zgody wynosił 0,15 (95% CI: 0,07-0,31) natomiast zaobserwowanych w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby wynosił 0,18 (95% CI: 0,07-0,48)
- w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia lumazyranem w okresie przedłużenia badania wskaźnik zdarzeń w postaci kamicy nerkowej zaobserwowanych u pacjentów wcześniej przyjmujących placebo wynosił 0,05 (95% CI: 0,01–0,32).
- U 1 pacjenta (z 12 u których wykonano USG nerek w punkcie wyjściowym i po 6 miesiącach) stwierdzono nasilenie wapnicy nerek, u pozostałych nie stwierdzono żadnych zmian w nasileniu

Faza przedłużona¹⁵



Ryc. 7. Zdarzenia w postaci kamicy nerkowej

W obydwu grupach (lumazyran/lumazyran i placebo/lumazyran) zaobserwowano niższą częstość występowania kamicy nerkowej w przedłużonej fazie badania.

Tabela 8. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia, n(%)	Placebo/Lumazyran (N=13)	Lumazyran/Lumazyran (N=26)	Razem (N=39)
AEs	9 (69)	24 (92)	33 (85)
Poważne AE	0	1 (4)	1 (3)
Ciężkie AE	0	1 (4)	1 (3)
AE prowadzące do przerwania leczenia	0	1 (4)	1 (3)
AE występujące u ≥10% pacjentów			
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	5 (39)	11 (42)	16 (41)
Ból brzucha	1 (8)	6 (23)	7 (18)
Ból głowy	0	4 (15)	4 (10)
Nieżyt nosa	2 (15)	2 (8)	4 (10)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (8)	3 (12)	4 (10)
Zgony	0	0	0

- Średnia ekspozycja: 9,9 miesiąca (2,8-15,1 msc.) - 233 dawki
- 35 pacjentów było leczonych przez ≥6 miesięcy, a 10 pacjentów przez ≥12 miesięcy.
- Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne.

¹⁵ [American Society of Nephrology \(ASN\) \(Kidney Week\) 10/22/2020](#)

Badanie ILLUMINATE-B

Po wizycie początkowej odnotowano 2 przypadki kamicy nerkowej u 2 pacjentów w porównaniu z 4 zdarzeniami kamicy nerkowej u 3 pacjentów w okresie 12 miesięcy przed uzyskaniem zgody¹⁶. Na wizycie początkowej u 14 z 18 pacjentów występowała wapnica nerek. USG nerek w 6. miesiącu wykazało poprawę u 8 pacjentów, a obustronna poprawa wystąpiła u 3 z tych pacjentów. U żadnego z 18 pacjentów nie wystąpił nowy przypadek wapnicy nerek ani nasilenie jej przebiegu.

Na podstawie ChPL Oxlumo

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$), związane ze stosowaniem lumazyranu, zgłoszone w badaniach klinicznych.

Tabela 9. Działania niepożądane [źródło: ChPL Oxlumo]

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha ^a	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często

a W tym ból brzucha, ból w nadbrzuszu, ból w podbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej i bolesność uciskowa brzucha.

b W tym reakcja w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia, guzek w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, siniec w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia i złuszczenie skóry w miejscu wstrzyknięcia.

WNIOSKI:

Zgodnie z ChPL Oxlumo najczęściej występujące działania niepożądane to reakcja w miejscu wstrzyknięcia oraz ból brzucha.

Badanie ILLUMINATE-A

U pacjentów, którym podawano lumazyran, utrzymywała się stabilna wartość eGFR.

W grupie otrzymującej lumazyran wskaźnik zdarzeń w postaci kamicy nerkowej zgłoszonych w ciągu 12 miesięcy przed udzieleniem zgody wynosił 0,87 (95% CI: 0,70-1,08), a w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby wyniósł 0,30 (95% CI: 0,17-0,51), a w pierwszych 6 miesiącach okresu przedłużenia badania 0,23 (95% CI: 0,13-0,43). Natomiast w grupie otrzymującej placebo wskaźnik zdarzeń w postaci kamicy nerkowej zgłoszonych w ciągu 12 miesięcy przed udzieleniem zgody wynosił 0,15 (95% CI: 0,07-0,31) natomiast zaobserwowanych w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby wynosił 0,18 (95% Ci: 0,07-0,48).

U 3 pacjentów (z 22 u których wykonano USG nerek w punkcie wyjściowym i po 6 miesiącach) w grupie interwencji i u 1 pacjenta (z 12 u których wykonano USG nerek w punkcie wyjściowym i po 6 miesiącach) stwierdzono zmniejszenie nasilenia wapnicy nerek.

Badanie ILLUMINATE-B

Po wizycie początkowej odnotowano 2 przypadki kamicy nerkowej u 2 pacjentów w porównaniu z 4 zdarzeniami kamicy nerkowej u 3 pacjentów w okresie 12 miesięcy przed uzyskaniem zgody. Na wizycie początkowej u 14 z 18 pacjentów występowała wapnica nerek. USG nerek w 6. miesiącu wykazało poprawę u 8 pacjentów, a obustronna poprawa wystąpiła u 3 z tych pacjentów. U żadnego z 18 pacjentów nie wystąpił nowy przypadek wapnicy nerek ani nasilenie jej przebiegu.

7.3 Podsumowanie siły interwencji

W badaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Oxlumo punkty końcowe nie dotyczyły śmiertelności czy jakości życia. Zgodnie z protokołem badania ILLUMINATE-A jakość życia ma być oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L oraz kwestionariusza jakości życia w chorobie nerek (KDQOL). Jednak aktualnie brak jest danych dot. jakości życia, ponieważ badanie nadal trwa.

W badaniu ILLUMINATE-A pierwszym punktem końcowym było procentowe obniżenie stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu od wartości początkowej (okres 6 miesięcy) skorygowane o masę ciała, natomiast w badaniu ILLUMINATE-B procentowa zmiana w wydalaniu szczawianu z moczem.

¹⁶ **Komentarz analityka:** powyższe zdanie zostało zaczerpnięte bezpośrednio z ChPL Oxlumo i ze względu na brak publikacji nie było możliwości weryfikacji przedstawionych danych

Badanie ILLUMINATE-A

Stosowanie lumazyranu wiązało się ze statystycznie istotnym obniżeniem o 65,4% stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu skorygowanego o BSA w porównaniu z redukcją o 11,8% w grupie placebo, co stanowiło różnicę 53,5 punktu procentowego (95% CI: 44,8–62,3; $p < 0,0001$). Zgodnie z pierwszorzędnym punktem końcowym w 6. miesiącu badania odnotowano spadek o 60,5% stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu w grupie otrzymującej lumazyran w porównaniu ze wzrostem o 8,5% w grupie placebo. Ponadto u pacjentów leczonych lumazyranem nastąpił szybki i trwały spadek stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu skorygowanego o BSA.

Obniżenie stężenia szczawianów w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby utrzymywało się przez 12 miesięcy w okresie przedłużenia badania.

U pacjentów, którym podawano lumazyran, utrzymywała się stabilna wartość eGFR.

W grupie otrzymującej lumazyran wskaźnik zdarzeń w postaci kamicy nerkowej zgłoszonych w ciągu 12 miesięcy przed udzieleniem zgody wynosił 0,87 (95% CI: 0,70-1,08), a w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby wyniósł 0,30 (95% CI: 0,17-0,51), a w pierwszych 6 miesiącach okresu przedłużenia badania 0,23 (95% CI: 0,13-0,43). Natomiast w grupie otrzymującej placebo wskaźnik zdarzeń w postaci kamicy nerkowej zgłoszonych w ciągu 12 miesięcy przed udzieleniem zgody wynosił 0,15 (95% CI: 0,07-0,31) natomiast zaobserwowanych w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby wyniósł 0,18 (95% CI: 0,07-0,48).

Badanie ILLUMINATE-B

W 6. miesiącu u pacjentów leczonych lumazyranem uzyskano pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. obniżenie wyjściowego stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu o 72,0% (95% CI: 66,4; 77,5) (wartość uśredniona z okresu od 3. do 6. miesiąca). Stosowanie lumazyranu wiązało się z szybkim i trwałym obniżeniem stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu, a stopień redukcji był podobny we wszystkich grupach wagowych. Procentowe obniżenie stężenia szczawianów w moczu było spójne z danymi z badania ILLUMINATE-A.

Po wizycie początkowej odnotowano 2 przypadki kamicy nerkowej u 2 pacjentów w porównaniu z 4 zdarzeniami kamicy nerkowej u 3 pacjentów w okresie 12 miesięcy przed uzyskaniem zgody. Na wizycie początkowej u 14 z 18 pacjentów występowała wapnica nerek. USG nerek w 6. miesiącu wykazało poprawę u 8 pacjentów, a obustronna poprawa wystąpiła u 3 z tych pacjentów. U żadnego z 18 pacjentów nie wystąpił nowy przypadek wapnicy nerek ani nasilenie jej przebiegu.

8. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

8.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Brak danych.

8.2 Model farmakoekonomiczny

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstępują od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Należy jednak zwrócić uwagę na to, że terapia lekiem Oxlumo jest stosowana ciągle, a jej roczny koszt wielokrotnie przekracza wysokość prognozy efektywności. Oznacza to, że nawet w przypadku założenia skuteczności analogicznej do wzorca jakim jest dializa (tj. choroba śmiertelna w krótkim czasie, a zastosowana dializa gwarantuje przeżycie praktycznie wszystkim chorym, co oznacza, że w czasie roku stosowania można założyć korzyść zdrowotną na poziomie 1 LYG), terapia Oxlumo nie mogłaby zostać uznana za efektywną kosztowo.

W tym przypadku choroba nie przebiega tak ciężko jak skrajna niewydolność nerek, w związku z czym nie można oczekiwać skuteczności analogicznej do dializy.

W związku z powyższym wykazanie inkrementalnej efektywności kosztowej w modelu farmakoekonomicznym byłoby możliwe tylko w przypadku refundacji komparatora o bardzo wysokiej cenie i niskiej skuteczności.

9. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

9.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego

W wyniku przeglądu EMA zidentyfikowała następujące ograniczenia badań rejestracyjnych:

- Wykazanie skuteczności opiera się jedynie na parametrach zastępczych, ich wartość prognostyczna w kontekście leczenia choroby nie jest dostępna.
- W badaniu wzięty był pod uwagę krótki czas obserwacji, a także niewielka liczebność próby.
- Dane z badania dotyczących pacjentów <6 r. ż. (ILLUMINATE-B) są ograniczone (obejmują tylko 2 dzieci <1 r.ż. i 4 pacjentów było w wieku < 2 lat. Leczenie pacjentów z bardzo młodej populacji jest zatem obciążone dodatkową niepewnością).
- Pacjenci w badaniu ILLUMINATE-A w szerokim przedziale wiekowym byli leczeni różnymi dawkami leku Oxlumo.
- Wyniki z badania ILLUMINATE-B dotyczące najmłodszej (tj. <2 lat) populacji oraz pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są bardzo ograniczone.
- Brak jest danych dotyczących leczenia produktem Oxlumo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (dowolnego stopnia).

Oszacowanie populacji docelowej obciążone jest niepewnością ze względu na brak możliwości odnalezienia dokładnych danych w jednostce chorobowej.

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

Produkt leczniczy Oxlumo został zarejestrowany przez EMA na podstawie dwóch badań rejestracyjnych ILLUMINATE-A oraz ILLUMINATE-B. Badania są wieloośrodkowe, jednak żaden z ośrodków badawczych nie znajdował się w Polsce. W badaniu ILLUMINATE-A rasa biała stanowiła 76,9%, natomiast w badaniu ILLUMINATE-B 88,9%.

9.3 Niepewność dodatkowych danych

Nie dotyczy.

9.4 Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Nie dotyczy.

9.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoeconomicznego

Nie dotyczy.

9.6 Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia opracowań HTA, przeprowadzono 07.01.2021 r. wyszukiwanie przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „hyperoxaluria”, „lumasiran”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.igwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla ocenianego leku. Jedynie na stronie agencji HTA w Wielkiej Brytanii odnaleziono informacje o rozpoczęciu procesu analizy klinicznej i ekonomicznej lumazyranu w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w leczeniu pierwotnej hiperksalurii typu 1¹⁷.

Tabela 10. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych

Search number	Query	Results
3	(oxlumo) AND ((((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA))	0
2	oxlumo	1
1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1,397,616

9.7 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.01.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „lumasiran”, „Oxlumo”. Przeprowadzono wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych w przedmiotowym wskazaniu.

¹⁷ Strona NICE (Wielka Brytania): <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10660>

10. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.

Kryteria kwalifikacji badań rejestracyjnych:

Kryteria włączenia:

- pisemna świadoma zgoda;
- spełnienie wymagań związanych z badaniem;
- potwierdzenie choroby PH1;
- spełnienie wymagania dotyczącego wydalania szczawianu na podstawie dobowej zbiórki moczu (DZM);
- w przypadku przyjmowania witaminy B6 (pirydoksyny)- zachowanie stabilnego schematu przez co najmniej 90 dni.

Kryteria wykluczenia:

- klinicznie istotne obawy o zdrowie (z wyjątkiem PH1) lub kliniczne objawy pozanerkowej oksalozji układuowej;
- klinicznie istotne nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT i AST > 2xULN; bilirubina całkowita >1,5xULN; INR > 1,5ULN);
- zakażenie wirusem HIV lub wirusem zapalenia wątroby typu B lub C;
- szacowany GFR <30 ml/min/1,73 m² w momencie badania przesiewowego;
- wcześniejsze leczenie badanym preparatem w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania przed pierwszą dawką badanego leku;
- uczestnictwo w innym badaniu klinicznym;
- przeszczep nerki lub wątroby;
- alergia na wiele leków, oligonukleotyd lub GalNAc (n-acetylogalaktozamina);
- nietolerancja na wstrzyknięcia podskórne;
- kobiety w ciąży, planujące ciążę lub karmiące piersią;
- kobiety w okresie rozrodczym, które odmawiają stosowania antykoncepcji;
- historia nadużywania alkoholu w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub niemożność lub niechęć do ograniczenia spożycia alkoholu w trakcie badania.

Szczególne populacje pacjentów (ChPL Oxlumo):

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Oxlumo nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z przejściowym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej (bilirubina całkowita >1,0 do 1,5 × GGN). Wymagana jest ostrożność podczas leczenia pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate, eGFR) 60 do <90 ml/min/1,73 m²) lub umiarkowanymi (eGFR 30 do <60 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek. Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 15 do <30 ml/min/1,73 m²), schyłkową niewydolnością nerek (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) lub chorych poddawanych dializom. Uzasadnione jest monitorowanie pod kątem bezpieczeństwa podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek.

Dzieci i młodzież

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tego produktu leczniczego u dzieci wieku do 1. roku życia. Należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (ChPL Oxlumo):

Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub schyłkowa niewydolność nerek

Leczenie lumazyranem zwiększa stężenie kwasu glikolowego w osoczu, co może zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej lub nasilenia objawów istniejącej kwasicy metabolicznej u pacjentów z ciężkimi

zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek. Z tego powodu należy kontrolować tych pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych kwasicy metabolicznej.

• *Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby*

Ze stosowaniem produktu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wiąże się ryzyko obniżonej skuteczności leczenia. Z tego powodu należy kontrolować skuteczność leczenia u tych pacjentów.

• *Substancja pomocnicza (zawartość sodu)*

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na ml, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Punkty końcowe:

- Śmiertelność: nie oceniano
- Jakość życia: brak wyników (na podstawie protokołu badania ILLUMINATE-A jakość życia ma być oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L oraz kwestionariusza jakości życia w chorobie nerek (KDQOL - Kidney disease Quality of Life Questionnaire)).
- Pozostałe punkty końcowe: oceniano punkty końcowe związane z: obniżeniem szczawianów w dobowej zbiorce moczu, konkretnym stężeniem szczawianu w DŻM, zmianą stężenia szczawianu w osoczu, zmianą estymowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego, zdarzeniami w postaci kamicy nerkowej. W badaniu ILLUMINATE-A pierwszym punktem końcowym było procentowe obniżenie stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu od wartości początkowej (okres 6 miesięcy) skorygowane o masę ciała, natomiast w badaniu ILLUMINATE-B procentowa zmiana w wydalaniu szczawianu z moczem.

11. PIŚMIENICTWO

Badania pierwotne i wtórne

- ILLUMINATE-A** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03681184>
[American Society of Nephrology \(ASN\) \(Kidney Week\) 10/22/2020](#)
- ILLUMINATE-B** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03905694>
[American Society of Nephrology \(ASN\) \(Kidney Week\) 10/22/2020](#)

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- EAU 2020** <https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/>
- PTU 2018** https://www.pturol.org.pl/Image/files/EAU%20Guidelines%20on%20Paediatric%20Urology%202018_polish%20translation%20-%20updated%20cover%202.pdf
- NICE 2020** <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10660/documents/draft-scope-pre-referral>

Pozostałe publikacje

- ChPL Oxlumo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxlumo. Ostatnia aktualizacja 25.12.2020 r.
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/oxlumo-epar-product-information_pl.pdf
- EPAR Oxlumo** EPAR Public Assessment Report Published: Published: 27.01 2020 r., EMA/CHP/690748/2019
https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/oxlumo-epar-public-assessment-report_en.pdf
- Obwieszczenie MZ na 1 stycznia 2021 r.** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.

12. ZAŁĄCZNIKI

12.1 Stan kliniczny na podstawie EPAR

Tabela 11. Informacje o stanie klinicznym z EPAR

Disease or condition	The proposed indication for Oxlumo (lumasiran) is for the treatment of primary hyperoxaluria type 1 (PH1) in all age groups. PH1 is a rare, progressive, and potentially life-threatening, autosomal recessive inborn error of metabolism, resulting in increased endogenous hepatic production of oxalate, the key toxic metabolite responsible for the clinical manifestations of the disease. In addition to PH1, two other types of primary hyperoxaluria (PH) have been identified that result from different enzymatic defects; PH1 accounts for approximately 80% of PH cases and is the most clinically severe.
Epidemiology	The incidence of PH1 is estimated to be approximately 1 in 120,000 live births, and the prevalence is 1 to 3 per million in North America and Europe (Cochat and Rumsby 2013; Hopp et.al 2015; Hoppe 2010). At the time of orphan designation in 2017 by the COMP, the decision was based on an estimated prevalence of 0.05 in 10,000 people in the European Union (EU). This was considered equivalent to a total of around 2,600 people (in the EEC region). The disease is more prevalent in areas with founder mutations and where consanguineous marriages are common, including the Middle East and Northern Africa. PH1 usually presents as a paediatric disease, with symptoms first appearing before 6 years of age in more than half of patients. Underdiagnosis is likely common due to the broad phenotypic heterogeneity and known delays in diagnosing patients with PH1.
Biologic features	PH1 results from a mutation of the AGXT (Alanine-glyoxylate aminotransferase) gene leading to low activity with a high variety of the type of underlying mutation, and consequently, also the clinical course of the disease. The reduced or absent AGT activity leads to inability to convert glyoxylate into glycine with the excess substrate then converted into oxalate, leading to a several fold increase in plasma and urine levels of oxalate. The deficiency of the liver peroxisomal enzyme AGT, leads to an accumulation of glyoxylate which is converted into oxalate. Hepatic oxalate overproduction, results in calcium crystal formation PH1 frequently have renal stones, nephrocalcinosis, and renal failure that may ultimately result in cardiac, ocular, dermal, and other systemic manifestations of the disease
Clinical presentation and diagnosis	Hepatic oxalate overproduction, due to the deficiency of the liver peroxisomal enzyme AGT is converted into oxalate and results in calcium crystal formation, leading to urolithiasis, nephrocalcinosis, renal impairment and end-stage renal disease, as well as systemic oxalosis with manifestations in bone (pain, anaemia, fractures), skin, blood vessels (calcification, pulmonary hypertension), heart (cardiac failure, arrhythmias), eyes, and nerves. Generally, three types of disease manifestation are described: An infantile-onset disease with early nephrocalcinosis and rapid progression to renal failure due to increased oxalate load and immature glomerular filtration rate (GFR), a disease type manifesting with recurrent kidney stones in adolescence or early adulthood associated with rapid deterioration of renal function, and a late-onset disease type with only occasional kidney stone passages and, less commonly, ESRD as the first symptom in adulthood. In addition to these clinical presentations, some patients are diagnosed only after they have progressed to ESRD, undergone kidney transplantation, and rapidly developed oxalate deposition in the transplanted kidney. A minority of patients are identified through familial testing, as full siblings of patients with PH1 each have a 25% risk of also having the disease. Thus, siblings are often screened to detect subclinical or early disease. Regardless of disease manifestation, severity, or age of onset, the pathophysiology of PH1 is the same across the entire patient population. Published natural history data have shown that, in a cohort of 247 PH1 patients, 24% of patients were in ESRD by age 20 years, 57% by 40 years, and 88% by 60 years (Hopp et.al, 2015).

<p>Management</p>	<p>There is currently no licensed medicinal product available for the treatment of PH1.</p> <p>The current clinical standard of care uses the following treatments:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyperhydration and inhibitors of crystallization: <p>Patients with preserved renal function are treated with hyperhydration and crystallization inhibitors in order to slow the progression of disease and decrease the incidence of renal stones. The amount of fluid is usually high, and burdensome, especially in the paediatric age. Infants and younger children who are unable to comply may even require a gastrostomy or nasogastric tube for continuous day and night hyperhydration. The treatment with crystallization inhibitors is also not without problems, owing to the taste of these products.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pyridoxine <p>The treatment of pyridoxine (Vit. B6) is based on the fact that pyridoxine is a cofactor of alanine-glyoxylate aminotransferase (AGT), potentially correcting the peroxisome to mitochondrion AGT mistargeting that is associated with some of the mutations in the alanine-glyoxylate aminotransferase (AGXT) gene, which codifies for AGT. Hence, the treatment is only successful in a part of the patients, and the percentage (for successful treatment) as given by the applicant is 5 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Renal Replacement Therapy (RRT) and Transplantation (liver transplantation, or combined kidney and liver transplantation; LTx or combined LTx/KTx) <p>Patients with deteriorating kidney function regularly require RRT or transplantation. Depending on the overall oxalate level a regular dialysis schedule (3x/week) is often not sufficient, and intensive RRT (6x/week with added peritoneal dialysis) is frequently needed. Some experts also recommend preemptive (combined) transplantation therapy, reflecting the serious prognosis of the disease, once kidney function starts to deteriorate. The perioperative mortality in patients undergoing combined KTx/LTx has been estimated to be 17%.</p> <p>It is acknowledged that the current treatment approaches (e.g. hyperhydration and inhibitors of crystallization) may cause compliance problems, and/or a relevant reduction of quality of life and exposes patients to invasive procedures (gastrostomy and NG-tube placement). The treatment with pyridoxine also concerns only a minority of patients, and clean data on efficacy are not available. RRT and LTx (or LTx/KTx) are of course invasive procedures and reserved for those with end-stage disease. Pre-emptive transplantation exposes patients to a relevant operative risk and subsequent life-long immunosuppression.</p>
--------------------------	--