



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Oxlumo (lumazyran)
we wskazaniu:
zgodnym z zapisami programu lekowego
B.129.FM Leczenie chorych na pierwotną
hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)

Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego

Nr: DIPOTM.425.1.2025

Data ukończenia: 27.08.2025 r.

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz wybranych skrótów	3
1 Metodyka przeprowadzonej oceny	4
2 Podsumowanie najważniejszych informacji	5
3 Przedmiot analizy	7
3.1 Informacje podstawowe	7
4 Analiza danych klinicznych dotyczących refundowanej technologii	8
4.1 Charakterystyka programu lekowego	8
4.2 Analiza danych klinicznych	8
4.2.1 Charakterystyka populacji włączonej do programu lekowego	8
4.2.2 Czas obserwacji pacjentów	10
4.2.3 Wskaźniki efektywności i bezpieczeństwo terapii	11
4.2.3.1 Procentowa zmiana dobowego wydalania szczawianów z moczem	11
4.2.3.2 Całkowita zmiana dobowego wydalania szczawianów z moczem	13
4.2.3.3 Normalizacja dobowego wydalania szczawianów z moczem	14
4.2.3.4 Zmiana wartości eGFR	15
4.2.3.5 Pozostałe dane dotyczące bezpieczeństwa terapii	17
4.2.3.6 Zestawienie wyników analizy z wynikami głównego badania rejestracyjnego leku Oxlumo (ILLUMINATE-A)	17
4.3 Analiza komunikatów bezpieczeństwa	18
4.4 Ograniczenia analizy	19
5 Analiza danych klinicznych dotyczących alternatywnych sposobów postępowania medycznego ...	20
6 Dowody naukowe	21
6.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych	21
6.2 Opis badań	21
6.2.1. Opis badań klinicznych	21
6.2.2. Opis badań dotyczących efektywności rzeczywistej	22
7 Źródła	25
8 Załączniki	26
8.1 Program lekowy	26
8.2 Strategia wyszukiwania publikacji	28
8.3 Diagram selekcji publikacji	29

Wykaz wybranych skrótów

AGT	aminotransferaza alanino-glioksylanowa (ang. <i>alanine:glyoxylate aminotransferase</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMIT/Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparagnianowa
BSA	powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
eGFR	szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GO	oksydaza glikolanowa (ang. <i>glycolate oxidase</i>)
HAO1	oksydaza hydroksykwasów 1 (ang. <i>hydroxyacid oxidase 1</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i>)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
mRNA	informacyjny kwas rybonukleinowy (ang. <i>messenger RNA</i>)
PChN	przewlekła choroba nerek
Pglyc	glikolan w osoczu (ang. <i>plasma glycolate</i>)
PH1	pierwotna hiperoksaluria typu 1 (ang. <i>primary hyperoxaluria type 1</i>)
p.k.	punkt kontrolny
PL	program lekowy
Pox	szczawiany w osoczu (ang. <i>plasma oxalate</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SEM	błąd standardowy średniej (ang. <i>standard error of the mean</i>)
siRNA	mały interferujący kwas rybonukleinowy (ang. <i>small interfering ribonucleic acid</i>)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
TLI	technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności
Uglyc	glikolan w moczu (ang. <i>urinary glycolate</i>)
ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
Uox	dobowe wydalanie szczawianów z moczem (ang. <i>urine oxalate</i>)
Uox:Cr	stosunek szczawianów do kreatyniny w moczu (ang. <i>urine oxalate:creatinine</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
WZW B	wirusowe zapalenie wątroby typu B
WZW C	wirusowe zapalenie wątroby typu C

1 Metodyka przeprowadzonej oceny

Podstawę niniejszego raportu stanowi art. 31n pkt 2h Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (ustawa o świadczeniach¹): „przygotowywanie raportów z oceny efektywności objętych refundacją technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności oraz jakości leczenia, o których mowa w art. 40a ust. 7 ustawy o refundacji”, zgodnie z którym „Na 90 dni przed zakończeniem okresu refundacji technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności Agencja publikuje raport z oceny efektywności objętych refundacją technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności oraz jakości leczenia w oparciu o dane z rejestrów medycznych lub elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych, o którym mowa w art. 188c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, pod warunkiem że dane kliniczne niezbędne do opracowania tego raportu są wystarczające”.

Produkt leczniczy Oxlumo (lumazyran) został oceniony przez Agencję w ramach tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI), opublikowanego 26 lutego 2021 r.² Od dnia 1 marca 2022 roku podlega refundacji w programie lekowym B.129.FM. jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności, finansowana w ramach Funduszu Medycznego. W związku z powyższym, 2 grudnia 2023 r. minęło 90 dni do daty upływu 2 lat od momentu objęcia leku refundacją. Agencja wystąpiła do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o udostępnienie danych klinicznych, niezbędnych do przeprowadzenia oceny efektywności technologii Oxlumo. W pierwszej kolejności przeprowadzono wstępną ocenę przekazanych danych, aby ustalić, czy są one wystarczające do przeprowadzenia analizy. Stwierdzono, że dane kliniczne są niekompletne, co uniemożliwia opracowanie raportu. W związku z tym, zgodnie z art. 40a, ust. 7a ustawy o refundacji³: „okres refundacji technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności ulega wydłużeniu o kolejne 2 lata, a Agencja publikuje raport nie później niż w terminie 180 dni przed wygaśnięciem przedłużonej decyzji, w oparciu o dostępne dane kliniczne”.

W dniu 1 września 2025 r. mija 180 dni do daty upływu kolejnych 2 lat od momentu objęcia leku refundacją. Agencja ponownie wystąpiła do NFZ z prośbą o udostępnienie danych klinicznych, niezbędnych do przeprowadzenia oceny. Niniejszy raport został opracowany na podstawie dostępnych danych.

Ocena obejmowała analizę danych pod kątem wskaźników efektywności zgodnie z zapisami programu lekowego, dotyczącymi monitorowania leczenia w zakresie oceny jego skuteczności. Ocenie poddano również dostępne dane na temat bezpieczeństwa stosowania terapii. Wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych ocenianą technologią w ramach programu lekowego B.129.FM. zestawiono z wynikami głównego badania rejestracyjnego ILLUMINATE-A, które zostało opisane w raporcie Agencji sporządzonym w ramach tworzenia wykazu TLI⁴. Dokonano również porównania z odnalezionymi danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej w innych krajach europejskich.

Ponadto, zgodnie z art. 40a ust. 6 ustawy o refundacji³: „objęte refundacją technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności podlegają w warunkach rzeczywistych opieki zdrowotnej porównaniu przez Agencję z alternatywnymi sposobami postępowania medycznego pod względem skuteczności i działań niepożądanych w oparciu o analizy danych otrzymane od podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych”. W związku z faktem, iż jedyną udostępnioną terapią w programie lekowym B.129.FM. jest lumazyran, nie ma możliwości pozyskania danych o skuteczności i bezpieczeństwie alternatywnych sposobów postępowania medycznego z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT). W związku z tym etap porównania ocenianej technologii z opcją alternatywną pominięto.

Dodatkowo w opracowaniu dokonano przeglądu dostępnych dowodów naukowych w celu aktualizacji informacji opisanych w ramach raportu sporządzonego w trakcie tworzenia wykazu TLI, na podstawie którego oceniana technologia została umieszczona na liście TLI, a następnie na tej podstawie objęta refundacją ze środków Funduszu Medycznego.

¹ Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm. t.j.) <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20042102135/U/D20042135Lj.pdf> [dostęp: 01.08.2025 r.]

² https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/wykaz_tli.pdf [dostęp: 01.08.2025 r.]

³ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907 t.j.) <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU2011220696/U/D20110696Lj.pdf> [dostęp: 01.08.2025 r.]

⁴ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_014.pdf [dostęp: 04.06.2025 r.]

2 Podsumowanie najważniejszych informacji

Na podstawie przepisów ustawy o świadczeniach i ustawy refundacyjnej oraz zgodnie z metodyką opisaną w Rozdziale 1., dokonano oceny produktu leczniczego Oxlumo (lumazyran) we wskazaniu zgodnym z opisem programu lekowego B.129.FM. Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8).

Podsumowanie najważniejszych wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy zostało opisane poniżej.

Ocena produktu leczniczego Oxlumo pod kątem wskaźników efektywności

Zakres analizy obejmował określone w zapisach programu wskaźniki efektywności terapii tj. procentową zmianę dobowego wydalania szczawianów z moczem oraz zmianę funkcji nerek za pomocą oceny współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR). Dodatkowo, wyznaczono całkowitą zmianę dobowego wydalania szczawianów z moczem u indywidualnych pacjentów oraz oszacowano odsetek pacjentów, u których obserwowano normalizację dobowego wydalania szczawianów z moczem. Przedstawiono także pozostałe dane dotyczące bezpieczeństwa terapii uwzględnione w rejestrze.

Procentowa zmiana dobowego wydalania szczawianów z moczem

W przeprowadzonej analizie wykazano statystycznie istotną redukcję skorygowanego o powierzchnię ciała (ang. *body surface area*, BSA) dobowego wydalania szczawianów z moczem w kolejnych punktach czasowych (wizytach kontrolnych) w porównaniu do wartości wyjściowej. U pacjentów zaobserwowano szybki spadek dobowego wydalania szczawianów skorygowanego o BSA, przed pierwszą wizytą kontrolną (tj. po pierwszym podaniu leku), który następnie stabilizował się i utrzymywał do końca obserwacji. Średnia procentowa zmiana skorygowanego o BSA dobowego wydalania szczawianów z moczem od wartości wyjściowej wyniosła -54,7%, -56,9% i -56,4% w odpowiednio: ok. 6., ok. 12. oraz ok. 30. miesiącu od podania pierwszej dawki leku.

Wyniki analiz wrażliwości są spójne z wynikami analizy podstawowej, co potwierdza stabilność modelu oraz wskazuje na wiarygodność obserwowanych efektów, niezależnie od zastosowanych założeń.

Normalizacja dobowego wydalania szczawianów z moczem

Prawidłowe ($\leq$ GGN) lub zbliżone do prawidłowego ($\leq 1,5 \times$ GGN) dobowe wydalanie szczawianów z moczem skorygowane o BSA w 2 p.k. (czas równy ok. 6 miesięcy od pierwszego podania leku) uzyskano u odpowiednio 38% i 88% pacjentów włączonych do PL (z 8 obserwowanych). Co więcej, w 6 punkcie kontrolnym 100% (z 8 obserwowanych) pacjentów leczonych lumazyranem osiągnęło zbliżone do prawidłowego skorygowane o BSA dobowe wydalanie szczawianów z moczem.

Zmiana współczynnika eGFR

Przeprowadzone analizy nie wskazują na jasny trend średniej zmiany eGFR względem wartości wyjściowej. Średnia zmiana eGFR, u pacjentów leczonych lumazyranem w programie lekowym B.129.FM, wyniosła 3,47 ml/min/1,73 m², -1,46 ml/min/1,73 m² oraz 3,90 ml/min/1,73 m², odpowiednio w ok. 6., ok. 12. oraz ok. 30. miesiącu od podania pierwszej dawki leku.

Pozostałe informacje dotyczące bezpieczeństwa terapii

Zgodnie z danymi pozyskanymi z bazy SMPT zaburzenia układu moczowego w postaci kamicy nerkowej były obserwowane u 6 (75%) pacjentów. U żadnego z pacjentów nie odnotowano innych zaburzeń.

Wnioski

Wyniki w zakresie procentowej zmiany skorygowanego o BSA dobowego wydalania szczawianów z moczem oraz odsetka pacjentów z normalizacją dobowego wydalania szczawianów z moczem są nieco niższe od wyników uzyskanych w głównym badaniu rejestracyjnym leku Oxlumo. Z kolei odsetek pacjentów ze zbliżonym do normy skorygowanym o BSA dobowym wydalaniem szczawianów z moczem po ok. 6 miesiącach terapii był podobny w grupie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego i u pacjentów z badania klinicznego.

W przypadku wskaźnika eGFR przeprowadzone analizy nie wskazują na jasny trend średniej zmiany eGFR względem wartości wyjściowej. Jedynie u jednego pacjenta w 4 p.k. raportowany współczynnik eGFR wyniósł 59,4 ml/min/1,73m² (wartość wyjściowa: 72,6 ml/min/1,73m²), który następnie wzrósł i osiągnął wartość 64,3 ml/min/1,73m² podczas ostatniej wizyty kontrolnej przed datą odcięcia danych. U pozostałych pacjentów nie obserwowano progresji przewlekłej choroby nerek do wyższego stadium zaawansowania w trakcie trwania obserwacji. W badaniu ILLUMINATE-A szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej pozostał stabilny w obu badanych grupach.

Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia analizy, wyniki dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa stosowania leku Oxlumo należy interpretować z dużą ostrożnością. Niezbędne jest dalsze gromadzenie danych dotyczących ocenianego produktu.

Przegląd dostępnych dowodów naukowych

W celu aktualizacji informacji opisanych w ramach raportu sporządzonego w trakcie tworzenia wykazu TLI, na podstawie którego oceniana technologia została umieszczona na liście TLI, a następnie objęta refundacją, dokonano przeglądu dostępnych dowodów naukowych.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono 12 publikacji spełniających kryteria wyszukiwania, w tym 7 pozycji dotyczących badań klinicznych oraz 5 publikacji dotyczących efektywności rzeczywistej lumazyranu. Zdecydowano się opisać 3 publikacje, które dotyczyły wyników z przedłużonego okresu obserwacji w badaniach rejestracyjnych ILLUMINATE-A i ILLUMINATE-B (po dacie odcięcia danych 1.05.2020 r.), jedną publikację dotyczącą wyników jednoramiennego badania ILLUMINATE-C, obejmującego pacjentów w ocenianym wskazaniu oraz 5 badań dotyczących efektywności rzeczywistej lumazyranu.

Wyniki zaktualizowanej analizy skuteczności w badaniach ILLUMINATE-A (po 36 miesiącach obserwacji) i ILLUMINATE-B (po 12 i 30 miesiącach obserwacji) wykazały, że długotrwałe leczenie lumazyranem skutkowało trwałym zmniejszeniem dobowego wydalania szczawianów z moczem i stężenia szczawianów w osoczu pacjentów. Szacowany eGFR pozostawał na stabilnym poziomie, a częstość występowania kamicy nerkowej była niska. Profil bezpieczeństwa w obu badaniach pozostawał spójny – najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały łagodne, przemijające reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Podobnie na podstawie analizy wyników badania ILLUMINATE-C (po 6 miesiącach obserwacji) stwierdzono, że terapia lumazyranem wpływała na spadek szczawianów w osoczu (ang. *plasma oxalate*, Pox) niezależnie od tego czy pacjenci byli dializowani czy też nie. W kohorcie pacjentów bez dializy w momencie włączenia do badania zaobserwowano również spadek dobowego wydalania szczawianów z moczem, skorygowanego o BSA.

Analiza wyników z publikacji dotyczących efektywności rzeczywistej lumazyranu w leczeniu pacjentów z pierwotną hiperoksalurią typu 1 (ang. *primary hyperoxaluria type 1*, PH1) wskazuje na jego skuteczność, szczególnie u osób z zachowaną funkcją nerek. W większości badań odnotowano redukcję poziomu szczawianów w moczu i osoczu. Terapia była dobrze tolerowana – najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były reakcje w miejscu podania. Należy zaznaczyć, że u części pacjentów, zwłaszcza dializowanych, odpowiedź na leczenie była mniej jednoznaczna.

3 Przedmiot analizy

3.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań; GTIN: 08720165814138.		
Substancja czynna	lumazyran		
Wskazanie rejestracyjne	Produkt leczniczy Oxlumo jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 we wszystkich grupach wiekowych.		
Wskazanie refundacyjne	Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1, zgodnie z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia programu lekowego B.129.FM ICD-10: E74.8		
Dawkowanie	Produkt leczniczy Oxlumo jest podawany w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Zalecana dawka produktu leczniczego Oxlumo obejmuje dawki nasycające podawane raz w miesiącu przez 3 miesiące (3 dawki), a następnie dawki podtrzymujące rozpoczynając miesiąc po podaniu ostatniej dawki nasycającej. Dawkowanie ustala się w oparciu o masę ciała. Schemat dawkowania przedstawiono w tabeli poniżej.		
	Masa ciała	Dawka nasycająca	Dawka podtrzymująca
	< 10 kg	6 mg/kg mc. raz w miesiącu przez 3 miesiące	3 mg/kg mc. raz w miesiącu
	od 10 kg do 20 kg	6 mg/kg mc. raz w miesiącu przez 3 miesiące	6 mg/kg mc. raz na 3 miesiące (kwartał)
	>20 kg	3 mg/kg mc. raz w miesiącu przez 3 miesiące	3 mg/kg mc. raz na 3 miesiące (kwartał)
Mechanizm działania	Lumazyran to dwuniciowy mały interferujący kwas rybonukleinowy (ang. <i>small interfering ribonucleic acid</i> , siRNA), który obniża poziom oksydazy glikolowej (ang. <i>glycolate oxidase</i> , GO) w wyniku działania ukierunkowanego molekularnie na informacyjny kwas rybonukleinowy (mRNA) powstały w wyniku transkrypcji genu kodującego oksydazę hydroksykwasów 1 (ang. <i>hydroxyacid oxidase 1</i> , HAO1) w hepatocytach poprzez zjawisko interferencji RNA. W wyniku 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 alanino-glioksylanową (ang. <i>alanine:glyoxylate aminotransferase</i> , AGT), której niedobór wywołuje PH1, mechanizm działania lumazyranu jest niezależny od pierwotnej mutacji genu AGXT.		
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego i zaburzeniach metabolizmu. Kod ATC: A16AX18.		
Status leku sierocznego	TAK Decyzja wykonawcza KE na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady – EU/3/16/1637 z 21.03.2016 r.		
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 (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> , PSURs).		
Data dopuszczenia do obrotu	19.11.2020 r.; EU/1/20/1496/001		
Data objęcia refundacją w Polsce	01.03.2022 r.		
Podmiot odpowiedzialny	Alnylam Netherlands B.V. Antonio Vivaldistraat 150 1083 HP Amsterdam Holandia		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Oxlumo https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/oxlumo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 04.06.2025 r.], EMA <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/oxlumo> [dostęp: 04.06.2025 r.] oraz Rejestru Produktów Leczniczych <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 04.06.2025 r.].

Produkt leczniczy Oxlumo (lumazyran) od dnia 1 marca 2022 roku podlega refundacji w programie lekowym B.129.FM. jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności, finansowana w ramach Funduszu Medycznego.

4 Analiza danych klinicznych dotyczących refundowanej technologii

Celem tej części opracowania jest, zgodnie z art. 40a ust. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907), analiza w oparciu o dane z rejestrów medycznych lub elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych.

4.1 Charakterystyka programu lekowego

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.129.FM. lumazyran wskazany jest do stosowania w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 (ang. *primary hyperoxaluria type 1*, PH1) we wszystkich grupach wiekowych. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do programu lekowego oraz kryteria monitorowania od marca 2022 r. nie uległy zmianie. Obowiązujący program lekowy przedstawiono w załączniku 8.1.

4.2 Analiza danych klinicznych

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa lumazyranu wśród pacjentów włączonych do programu lekowego B.129.FM. Zakres analizy obejmował określone w zapisach programu wskaźniki efektywności terapii tj. procentową zmianę dobowego wydalania szczawianów z moczem oraz zmianę funkcji nerek za pomocą oceny współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR). Dodatkowo, wyznaczono całkowitą zmianę dobowego wydalania szczawianów z moczem u indywidualnych pacjentów oraz oszacowano odsetek pacjentów, u których obserwowano normalizację dobowego wydalania szczawianów z moczem. Przedstawiono także pozostałe dane dotyczące bezpieczeństwa terapii uwzględnione w rejestrze.

Metodyka

Analizę w zakresie wskaźników efektywności określonych w zapisach programu lekowego B.129.FM przeprowadzono z wykorzystaniem modeli mieszanych dla powtarzających się pomiarów (ang. *mixed models for repeated measures*, MMRM). Model dopasowywano zmieniając kombinacje zmiennych opisujących do osiągnięcia istotności statystycznej wszystkich zmiennych. Strukturę macierzy kowariantów dobrano na podstawie oceny dopasowania (wg. kryterium informacyjnego Akaikego, AIC).

W celu oceny wpływu potencjalnych obserwacji odstających, przeprowadzono analizę wrażliwości, w której wykluczono pacjenta z id = 4 z powodu znaczącego opóźnienia w podaniu leku (15 dni). Hospitalizacja została przesunięta na prośbę pacjenta. Co więcej, wykonano także analizę wrażliwości z wyłączeniem pierwszej wizyty kontrolnej po rozpoczęciu leczenia.

Analizę wykonano z wykorzystaniem R (wersja 4.5.1.)^{5, 6}.

Źródło danych

Dane pozyskano z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT).

4.2.1 Charakterystyka populacji włączonej do programu lekowego

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT do leczenia lumazyranem w ramach programu lekowego B.129.FM. zakwalifikowano 8 pacjentów, w okresie od 01.03.2022 r. do 06.08.2025 r. Poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów. Wszyscy pacjenci spełniali kryteria włączenia do PL.

Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do programu lekowego B.129.FM.

	Kategoria wiekowa		Wszyscy N = 8
	<18 r.ż. N = 5	≥18 r.ż. N= 3	
Płeć			

⁵ Sabanes Bove D, Li L, Dedic J, Kelkhoff D, Kunzmann K, Lang B, Stock C, Wang Y, James D, Sidi J, Leibovitz D, Sjoberg D, Krieger N (2025). *mmrm: Mixed Models for Repeated Measures*. R package version 0.3.15.9001, <https://openpharma.github.io/mmrm/>.

⁶ R Core Team (2025). *_R_: A Language and Environment for Statistical Computing_*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.r-project.org/>

Kobieta , n (%)	1 (20)	3 (100)	4 (50%)
Mężczyzna, n (%)	4 (80)	0	4 (50%)
Wiek w momencie kwalifikacji [lata]			
Mediana (IQR)	7 (7)	23 (2,5)	12 (14,5)
Średnia (SD)	7,2 (4,92)	22,7 (2,52)	13 (8,93)
Zakres (min; max)	1; 13	20; 25	1; 25
Czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia w PL [miesiące]			
Mediana (IQR)	14,8 (0)	78,5 (44,2)	28,7 (62,1)
Średnia (SD)	19,9 (12,72)	106,6 (50,49)	52,4 (53,24)
Zakres (min; max)	12,4; 42,53	76,35; 164,83	12,43; 164,83
Waga [kg]			
Mediana (IQR)	23,8 (30,5)	56 (2,5)	51 (35,0)
Średnia (SD)	32,2 (21,72)	57 (2,65)	41,53 (20,87)
Zakres (min; max)	11,4; 62,5	55; 60	11,4; 62,5
Wzrost [cm]			
Mediana (IQR)	123 (43)	166 (6,5)	155 (42,75)
Średnia (SD)	124,4 (32,02)	167 (6,56)	140,4 (32,93)
Zakres (min; max)	80; 158	161; 174	80; 174
eGFR [ml/min/1,73 m ²]			
Mediana (IQR)	83,9 (16)	54 (3,5)	71,8 (29,6)
Średnia (SD)	86,82 (18,95)	53 (3,61)	74,14 (22,70)
Zakres (min; max)	71; 118	49; 56	49; 118
Dobowe wydalanie szczawianów z moczem skorygowane o BSA [mmol /1,73 m ² /24h]			
Mediana (IQR)	1,4 (0,14)	1,4 (0,35)	1,4 (0,27)
Średnia (SD)	1,93 (1,20)	1,45 (0,35)	1,75 (1,10)
Zakres (min; max)	1,19; 4,43	1,15; 1,84	1,15; 4,43

IQR – rozstęp międzykwartylowy (ang. *interquartile range*), SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

Porównanie do populacji z głównego badania rejestracyjnego dla leku Oxlumo (ILLUMINATE-A) oraz badań wspomagających (ILLUMINATE-B oraz ILLUMINATE-C)

Poniżej (Tabela 3) przedstawiono wyjściową charakterystykę pacjentów włączonych do ramienia interwencji w głównym badaniu rejestracyjnym technologii Oxlumo oraz w badaniach wspomagających.

Tabela 3. Charakterystyka pacjentów włączonych do głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Oxlumo oraz badań wspomagających

	ILLUMINATE-A N= 26	ILLUMINATE-B N= 18	ILLUMINATE-C N= 21
Płeć			
Kobieta , n (%)	8 (30,8)	10 (55,6)	9 (43)
Mężczyzna, n (%)	18 (69,2)	8 (44,4)	12 (67)
Wiek			
Mediana*	-	50,1	8,0
Średnia (SD) [lata]	18,7 (11,52)	-	-
Zakres (min; max)	6; 47	3; 72	0; 59
eGFR [ml/min/1,73 m ²]			
Mediana	-	111	16,5
Średnia (SD)	83 (25,55)	-	-
Zakres (min; max)	-	65; 174	8,6; 34,1
Dobowe wydalanie szczawianów z moczem skorygowane o BSA [mmol /1,73 m ² /24h]			
Mediana	1,768	-	1,64
Średnia (SD)	1,8 (0,6)	2,083 (0,3170**)	-

	ILLUMINATE-A N= 26	ILLUMINATE-B N= 18	ILLUMINATE-C N= 21
Zakres (min; max)	0,76; 3,05	-	0,56; 2,47

*w przypadku badania ILLUMINATE-B mediana podana została w miesiącach, z kolei w badaniu ILLUMINATE-C w latach

**SEM (ang. *standard error of the mean*)

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

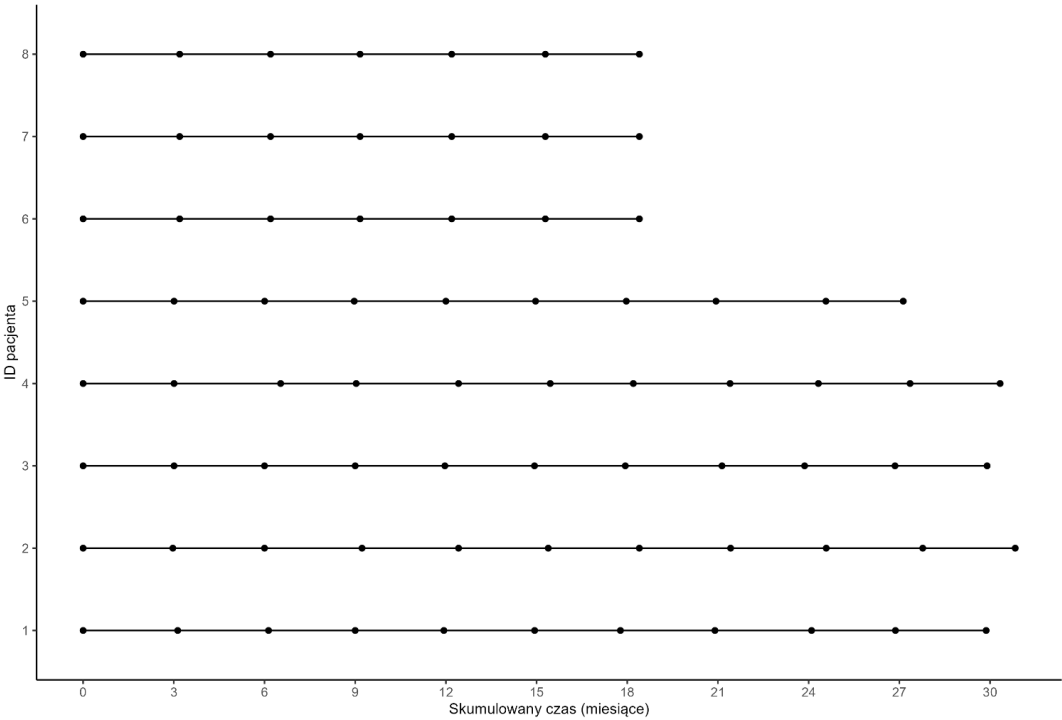
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: EPAR Oxlumo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/oxlumo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 12.08.2025], suplement do publikacji *Saland 2024*, publikacja *Hayes 2022*, publikacja *Fishberg 2024* oraz publikacja *Michael 2023*.

Średnia wieku pacjentów włączonych do głównego badania rejestracyjnego wyniosła 18,7 lat. Z kolei średnia wieku pacjentów w momencie kwalifikacji do programu lekowego wyniosła 13 lat. Wyjściowa średnia wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) u pacjentów w badaniu rejestracyjnym była wyższa niż u pacjentów podczas kwalifikacji do PL (83 ml/min/1,73 m² vs. 74 ml/min/1,73 m²). Wyjściowa mediana skorygowanego o BSA dobowego wydalanie szczawianów z moczem była wyższa u pacjentów w głównym badaniu rejestracyjnym niż u pacjentów włączonych do PL. Należy zaznaczyć, że badanie ILLUMINATE-A było prowadzone wśród pacjentów w wieku 6 lat i starszych. Z kolei zgodnie z zapisami programu lekowego B.129.FM. lumazyran wskazany jest do stosowania w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 we wszystkich grupach wiekowych.

4.2.2 Czas obserwacji pacjentów

Najkrótszy okres obserwacji pacjenta w PL (od momentu kwalifikacji) wyniósł ok. 23 miesiące, a najdłuższy ok. 35 miesięcy. Data kwalifikacji pacjenta do PL nie jest tożsama z datą pierwszego podania technologii, w związku z czym wyznaczone parametry mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego stanu klinicznego pacjenta w chwili podania leku.

Zgodnie z zapisami programu lekowego badania wykonywane w celu monitorowaniu leczenia powinny być przeprowadzane u pacjentów co 3 miesiące. Należy jednak zaznaczyć, że dane z rejestru wskazują, że interwały czasowe pomiędzy kolejnymi wizytami kontrolnymi nieznacznie różnią się u indywidualnych pacjentów. Czas pomiędzy wizytami wśród pacjentów włączonych do programu lekowego od momentu podania pacjentowi pierwszej dawki leku do daty ostatniej wizyty kontrolnej przedstawiono na wykresie poniżej.



Rysunek 1. Wykres obrazujący czas pomiędzy wizytami dla pacjentów włączonych do PL od pierwszego podania leku
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

4.2.3 Wskaźniki efektywności i bezpieczeństwo terapii

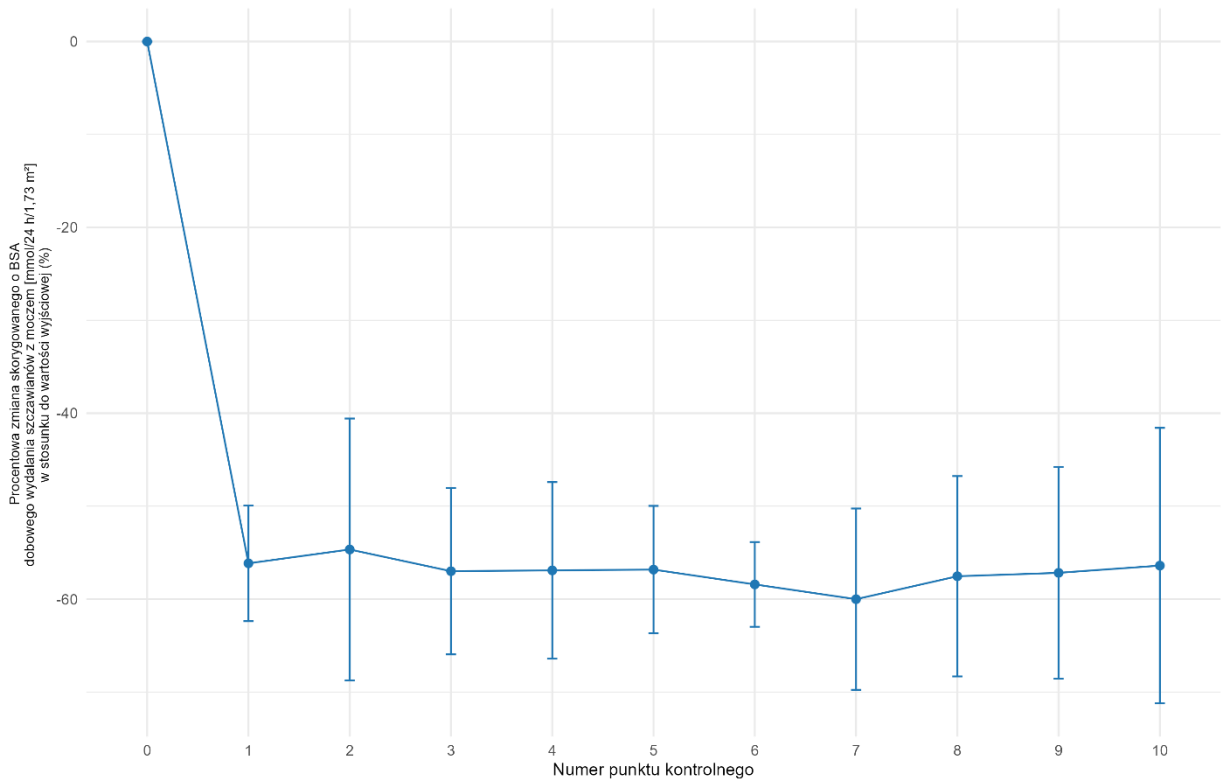
4.2.3.1 Procentowa zmiana dobowego wydalania szczawianów z moczem

Średnią (SEM) procentową zmianę skorygowanego o BSA dobowego wydalania szczawianów z moczem w stosunku do wartości wyjściowej w kolejnych punktach kontrolnych przedstawiono w tabeli poniżej oraz na Rysunek 2.

Tabela 4. Procentowa zmiana skorygowanego o BSA dobowego wydalania szczawianów z moczem od wartości wyjściowej – analiza podstawowa

Numer punktu kontrolnego	Liczba pacjentów	Średnia procentowa zmiana skorygowanego o BSA dobowego wydalania szczawianów z moczem od wartości wyjściowej [%] (SEM)
1	8	-56,15 (6,22)
2	8	-54,66 (14,09)
3	8	-57,00 (8,95)
4	8	-56,91 (9,50)
5	8	-56,83 (6,85)
6	8	-58,42 (4,56)
7	5	-60,01 (9,76)
8	5	-57,54 (10,78)
9	5	-57,17 (11,40)
10	4	-56,39 (14,82)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.



Rysunek 2. Średnia (SEM) procentowa zmiana skorygowanego o BSA dobowego wydalania szczawianów z moczem w stosunku do wartości wyjściowej w kolejnych punktach kontrolnych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

W przeprowadzonej analizie podstawowej wykazano statystycznie istotną redukcję dobowego wydalania szczawianów z moczem w kolejnych punktach czasowych (wizytach kontrolnych) w porównaniu do wartości wyjściowej. U pacjentów zaobserwowano szybki spadek dobowego wydalania szczawianów z moczem przed pierwszą wizytą kontrolną (tj. po pierwszym podaniu leku), który następnie stabilizował się i utrzymywał do końca obserwacji.

Wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości przedstawiono w Tabela 5, Tabela 6 oraz na Rysunek 3.

Tabela 5. Procentowa zmiana skorygowanego o BSA dobowego wydalania szczawianów z moczem od wartości wyjściowej – analiza z wyłączeniem pacjenta z id = 4

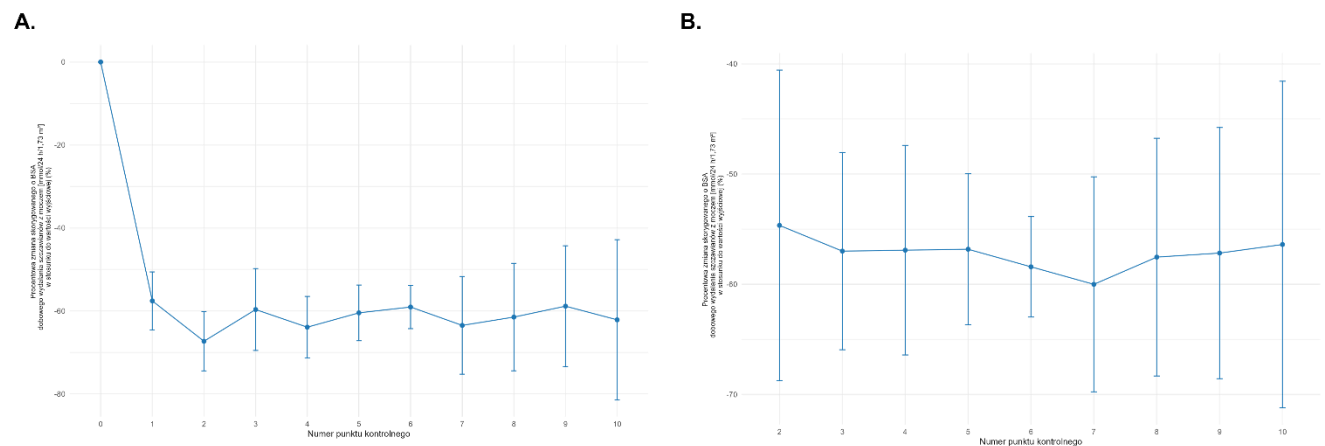
Numer punktu kontrolnego	Liczba pacjentów	Średnia procentowa zmiana skorygowanego o BSA dobowego wydalania szczawianów z moczem od wartości wyjściowej [%] (SEM)
1	7	-57,59 (6,99)
2	7	-67,32 (7,16)
3	7	-59,67 (9,86)
4	7	-63,92 (7,41)
5	7	-60,47 (6,70)
6	7	-59,06 (5,21)
7	4	-63,49 (11,77)
8	4	-61,49 (12,95)
9	4	-58,86 (14,56)
10	3	-62,15 (19,31)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

Tabela 6. Procentowa zmiana skorygowanego o BSA dobowego wydalania szczawianów z moczem od wartości wyjściowej – analiza z wyłączeniem pierwszej wizyty kontrolnej

Numer punktu kontrolnego	Liczba pacjentów	Średnia procentowa zmiana skorygowanego o BSA dobowego wydalania szczawianów z moczem od wartości wyjściowej [%] (SEM)
2	8	-54,66 (14,09)
3	8	-57,00 (8,95)
4	8	-56,91 (9,50)
5	8	-56,83 (6,85)
6	8	-58,42 (4,56)
7	5	-60,01 (9,76)
8	5	-57,54 (10,78)
9	5	-57,17 (11,40)
10	4	-56,39 (14,82)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.



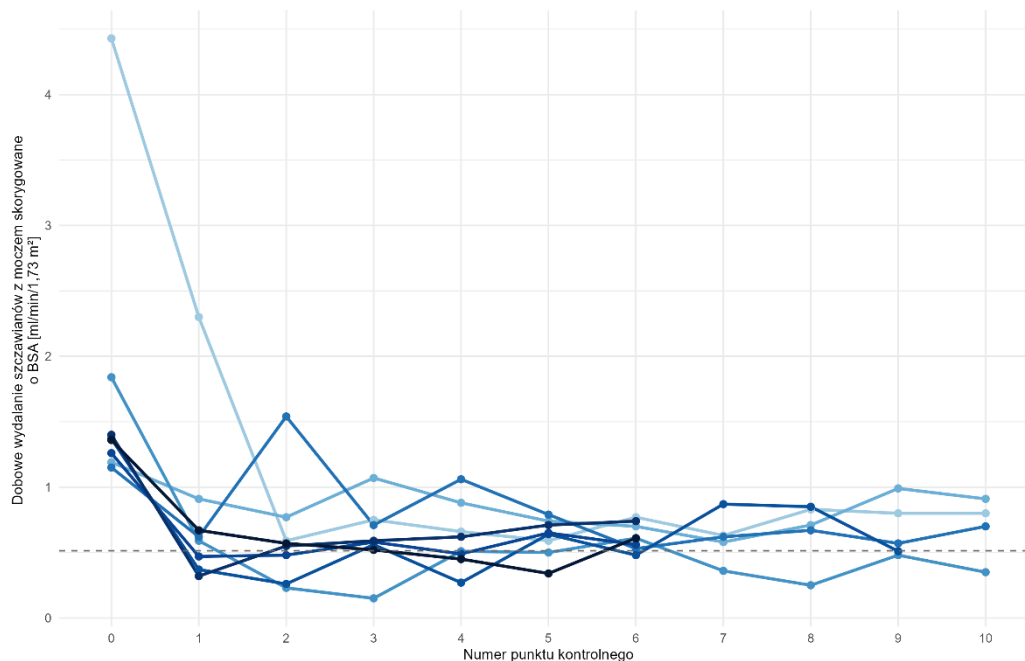
Rysunek 3. Średnią (SEM) procentową zmianę skorygowanego o BSA dobowego wydalania szczawianów z moczem w stosunku do wartości wyjściowej, w kolejnych punktach kontrolnych (A) z wyłączeniem pacjenta o id = 4 (B) z wyłączeniem pierwszej wizyty kontrolnej po podaniu leku

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

Wyniki analiz wrażliwości są spójne z wynikami analizy podstawowej, co potwierdza stabilność modelu oraz wskazuje na wiarygodność obserwowanych efektów, niezależnie od zastosowanych założeń.

4.2.3.2 Całkowita zmiana dobowego wydalania szczawianów z moczem

Dobowe wydalanie szczawianów z moczem skorygowane o BSA dla indywidualnych pacjentów przedstawiono na wykresie poniżej.

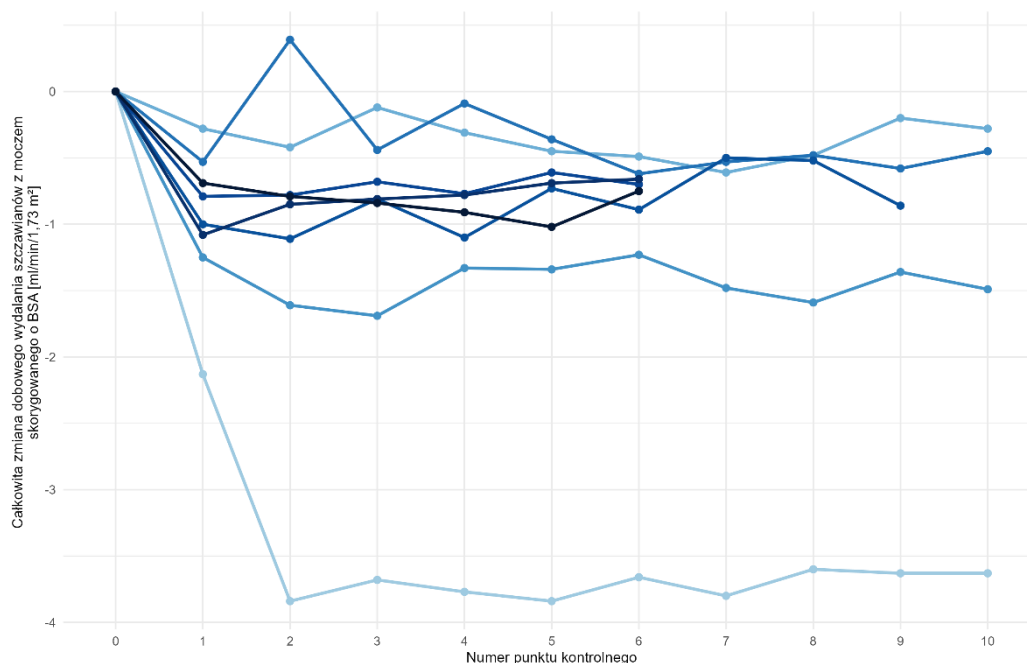


Rysunek 4. Skorygowane o BSA dobowe wydalanie szczawianów z moczem u indywidualnych pacjentów w kolejnych punktach kontrolnych

Linia przerywaną zaznaczono wartość GGN = 0,514 mmol/24 h/1,73 m².

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

Całkowitą zmianą dobowego wydalania szczawianów z moczem (od wartości wyjściowej) u indywidualnych pacjentów przedstawiono na Rysunek 5.



Rysunek 5. Całkowita zmiana skorygowanego o BSA dobowego wydalania szczawianów z moczem w stosunku do wartości wyjściowej u indywidualnych pacjentów w kolejnych punktach kontrolnych

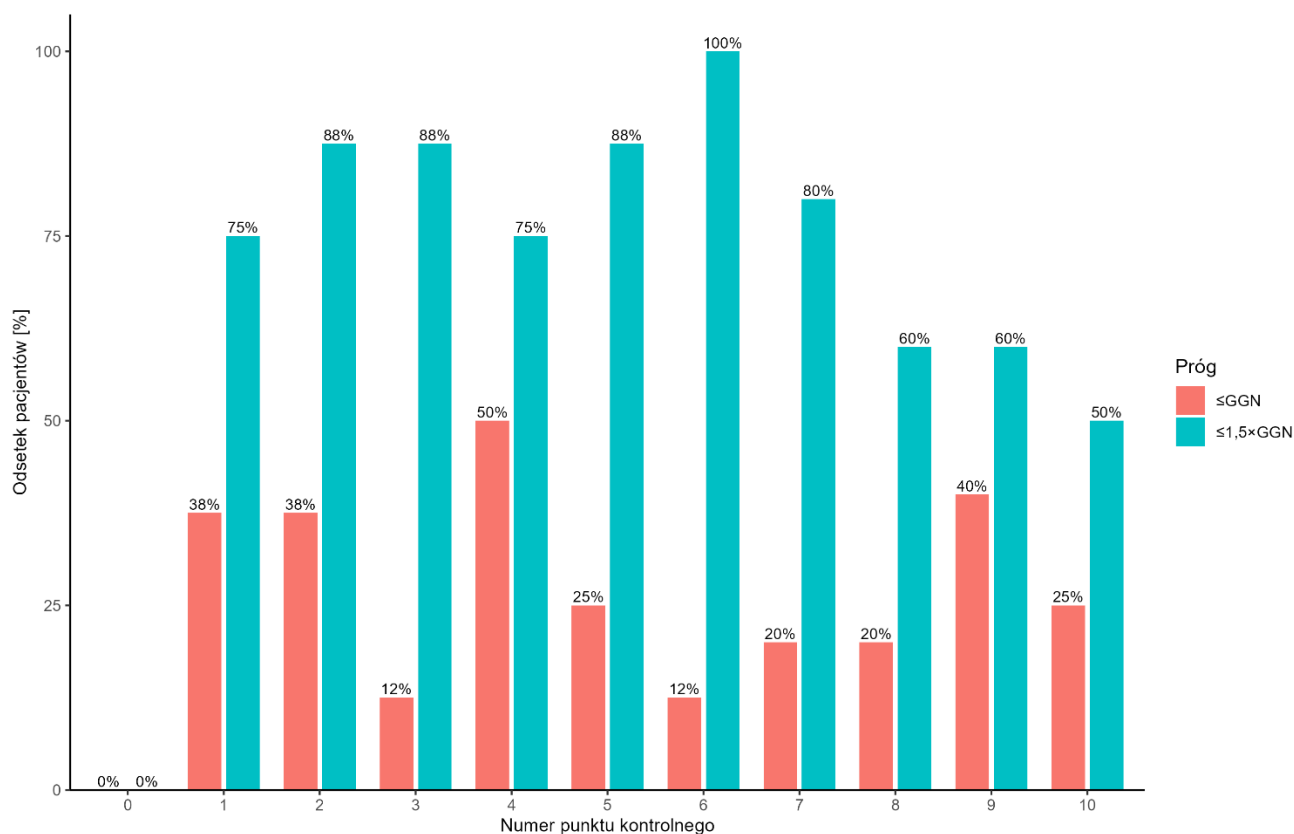
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

Całkowita zmiana dobowego wydalania szczawianów z moczem, skorygowanego o BSA (w stosunku do wartości wyjściowej) po 6. miesiącach leczenia mieściła się w zakresie od -3,84 do 0,39. Jak zaznaczono wcześniej, na

prośbę pacjenta z id = 4 hospitalizacja została przesunięta, a podanie leku zostało opóźnione o 15 dni (2 p.k.). W rejestrze zaznaczono, że wzrost w zakresie dobowego wydalania szczawianów w moczu wynika najpewniej z przekroczonego zaleconego odstępu 3 miesięcy od podania poprzedniej dawki leku.

4.2.3.3 Normalizacja dobowego wydalania szczawianów z moczem

Oszacowano odsetek pacjentów, u których obserwowano normalizację skorygowanego o BSA dobowego wydalania szczawianów z moczem. Jako górną granicę normy (GGN) przyjęto wartość 0,514 mmol/24 h/1,73 m². Odsetek pacjentów ze skorygowanym o BSA dobowym wydalaniem szczawianów z moczem $\leq$ GGN i $\leq 1,5 \times$ GGN w kolejnych punktach kontrolnych przedstawiono na wykresie poniżej.



Rysunek 6. Odsetek pacjentów ze skorygowanym o BSA dobowym wydalaniem szczawianów z moczem $\leq$ GGN i $\leq 1,5 \times$ GGN w kolejnych punktach kontrolnych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

Prawidłowe ($\leq$ GGN) lub zbliżone do prawidłowego ($\leq 1,5 \times$ GGN) skorygowane o BSA dobowe wydalanie szczawianów z moczem w 2 p.k. (czas równy ok. 6 miesięcy od pierwszego podania leku) uzyskano u odpowiednio 38% i 88% pacjentów włączonych do PL (z 8 obserwowanych). Co więcej, w 6. punkcie kontrolnym 100% (z 8 obserwowanych) pacjentów leczonych lumazyranem osiągnęło zbliżone do prawidłowego skorygowane o BSA dobowe wydalanie szczawianów z moczem.

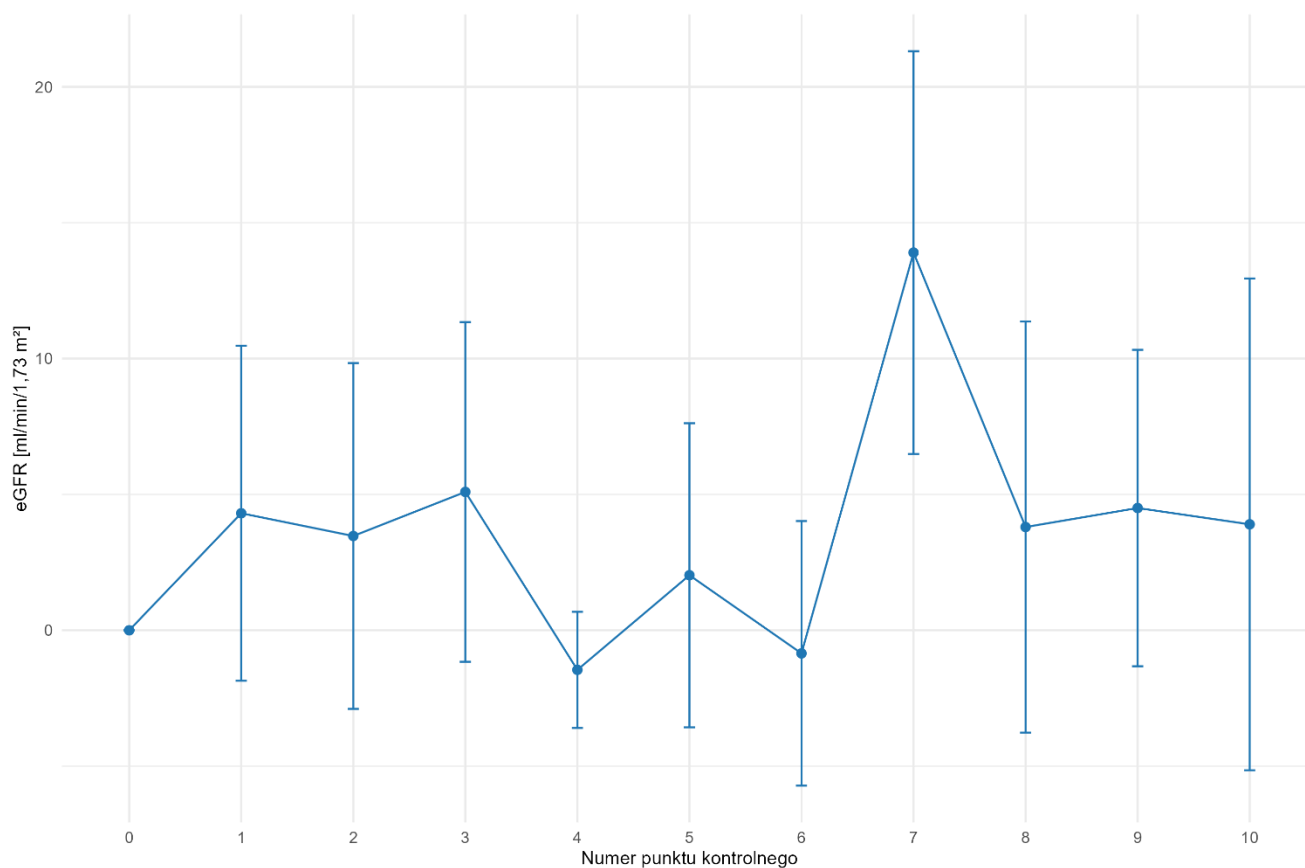
4.2.3.4 Zmiana wartości eGFR

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej oraz na Rysunek 7.

Tabela 7. Całkowita średnia (SEM) zmiana eGFR w stosunku do wartości wyjściowej – analiza podstawowa

Numer punktu kontrolnego	Liczba pacjentów	Całkowita średnia zmiana eGFR od wartości wyjściowej [ml/min/1,73m ²] (SEM)
1	8	4,31 (6,16)
2	8	3,47 (6,36)
3	8	5,09 (6,25)
4	8	-1,46 (2,14)
5	8	2,03 (5,60)
6	8	-0,85 (4,87)
7	5	13,90 (7,41)
8	5	3,80 (7,57)
9	5	4,50 (5,82)
10	4	3,90 (9,05)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.



Rysunek 7. Całkowita średnia (SEM) zmiana eGFR [ml/min/1,73m²] w stosunku do wartości wyjściowej w kolejnych punktach kontrolnych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

W modelu nie wykazano istotnych statystycznie zmian wskaźnika eGFR w stosunku do wartości wyjściowej.

Wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości przedstawiono w Tabeli 8, Tabeli 9 oraz na Rysunek 8.

Tabela 8. Całkowita średnia (SEM) zmiana eGFR w stosunku do wartości wyjściowej – analiza z wyłączeniem pacjenta z id = 4

Numer punktu kontrolnego	Liczba pacjentów	Całkowita średnia zmiana eGFR od wartości wyjściowej [ml/min/1,73m ²] (SEM)
1	7	7,21 (6,28)
2	7	5,25 (7,06)
3	7	7,68 (6,57)
4	7	-1,52 (2,47)
5	7	3,74 (6,15)
6	7	0,89 (5,25)
7	4	19,88 (5,67)
8	4	7,25 (8,69)
9	4	8,88 (4,96)
10	3	9,53 (10,02)

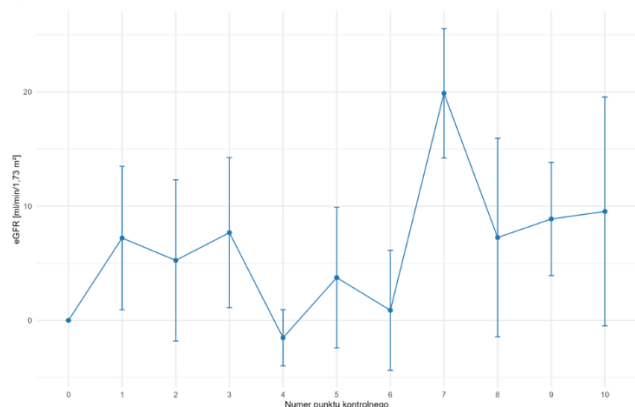
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

Tabela 9. Całkowita średnia (SEM) zmiana eGFR w stosunku do wartości wyjściowej – analiza z wyłączeniem pierwszej wizyty kontrolnej

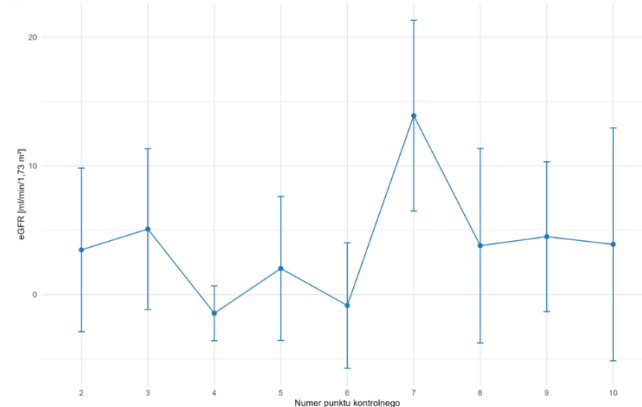
Numer punktu kontrolnego	Liczba pacjentów	Całkowita średnia zmiana eGFR od wartości wyjściowej [ml/min/1,73m ²] (SEM)
2	8	3,47 (6,36)
3	8	5,09 (6,25)
4	8	-1,46 (2,14)
5	8	2,03 (5,60)
6	8	-0,85 (4,87)
7	5	13,90 (7,41)
8	5	3,80 (7,57)
9	5	4,50 (5,82)
10	4	3,90 (9,05)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

A.

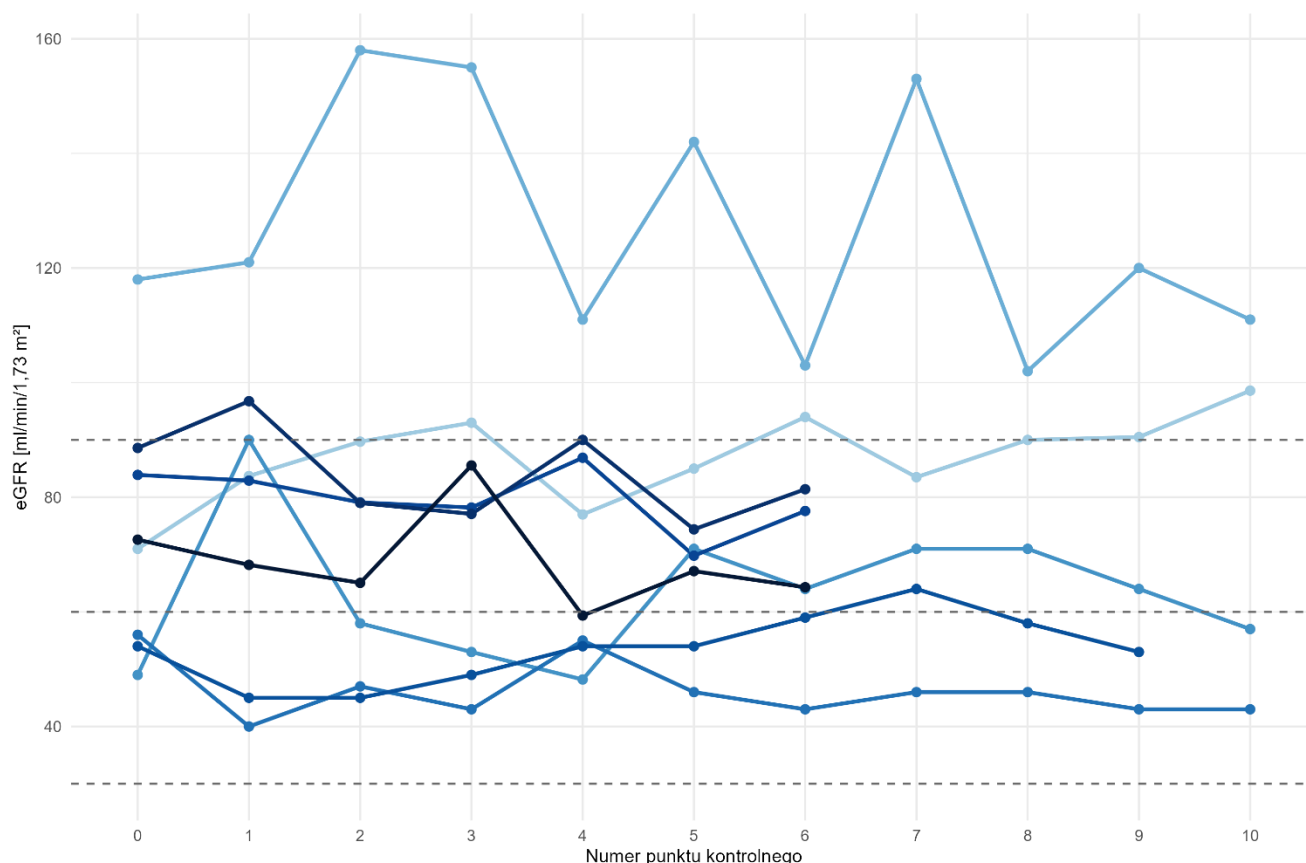


B.

**Rysunek 8. Całkowita średnia (SEM) zmiana eGFR [ml/min/1,73m²] w stosunku do wartości wyjściowej w kolejnych punktach kontrolnych (A) z wyłączeniem pacjenta o id = 4 (B) z wyłączeniem pierwszej wizyty kontrolnej po podaniu leku**

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

Dodatkowo, na wykresie poniżej przedstawiono wartości współczynnika eGFR w kolejnych punktach kontrolnych dla indywidualnych pacjentów.



Rysunek 9. Współczynnik eGFR [ml/min/1,73m²] w kolejnych punktach kontrolnych dla indywidualnych pacjentów

Linie przerywane odpowiadają wartościom współczynnika eGFR równym 30 ml/min/1,73m², 60 ml/min/1,73m² oraz 90 ml/min/1,73m².

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

Jedynie u jednego pacjenta w 4 p.k. raportowany współczynnik eGFR wyniósł 59,4 ml/min/1,73m² (wartość wyjściowa: 72,6 ml/min/1,73m²), który następnie wzrósł i osiągnął wartość 64,3 ml/min/1,73m² podczas ostatniej wizyty kontrolnej przed datą odcięcia danych. U pozostałych pacjentów nie obserwowano progresji przewlekłej choroby nerek do wyższego stadium zaawansowania w trakcie trwania obserwacji.

4.2.3.5 Pozostałe dane dotyczące bezpieczeństwa terapii

Zgodnie z danymi pozyskanymi z bazy SMPT zaburzenia układu moczowego w postaci kamicy nerkowej były obserwowane u 6 (75%) pacjentów. U żadnego z pacjentów nie odnotowano innych zaburzeń.

4.2.3.6 Zestawienie wyników analizy z wynikami głównego badania rejestracyjnego leku Oxlumo (ILLUMINATE-A)

W 6. miesiącu badania u pacjentów odnotowano średni spadek o 66,9% skorygowanego o BSA dobowego wydalania szczawianów z moczem, w stosunku do wartości wyjściowej. Z kolei w 12. miesiącu średnia procentowa zmiana skorygowanego o BSA dobowego wydalania szczawianów z moczem (względem wartości wyjściowej) wyniosła -64,1% w grupie pacjentów leczonych lumazyranem oraz -57,3% w ramieniu crossover. Wyniki raportowane po 30 miesiącach leczenia lumazyranem w grupie placebo/lumazyran i 36 miesiącach leczenia w grupie lumazyran/lumazyran wskazują, że w grupie lumazyran/lumazyran skorygowane o BSA dobowe wydalanie szczawianów z moczem zmniejszyło się o 63,5%, a w grupie placebo/lumazyran o 57,5% w stosunku do wartości wyjściowej. Prawidłowe ($\leq$ GGN) lub zbliżone do prawidłowego skorygowane o BSA dobowe wydalanie szczawianów z moczem ($\leq 1,5 \times$ GGN) w 6. miesiącu badania uzyskano u odpowiednio 52% i 84% pacjentów w grupie interwencji. W analizie długookresowej u 76% pacjentów z grupy przyjmującej lumazyran w obu okresach badania oraz u 92% chorych w grupie przyjmującej najpierw placebo, a następnie lumazyran dobowe wydalanie szczawianów z moczem wyniosło $\leq 1,5 \times$ górnej granicy normy (GGN)^{7, 8}.

⁷ Hulton S.A. et al., Randomized Clinical Trial on the Long-Term Efficacy and Safety of Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1, *Kidney Int Rep* (2022) 7, 494–506; <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.12.001>.

⁸ Saland J.M., Lieske J.C., Groothoff J.W. et al., *Efficacy and Safety of Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1: Results from a Phase III Clinical Trial*, *Kidney Int Rep*. 2024; 9: 2037-2046. doi: 10.1016/j.ekir.2024.04.048.

W przeprowadzonej analizie wykazano statystycznie istotną redukcję skorygowanego o BSA dobowego wydalania szczawianów z moczem w kolejnych punktach czasowych (wizytach kontrolnych) w porównaniu do wartości bazowej. Średnia procentowa zmiana skorygowanego o BSA dobowego wydalania szczawianów z moczem (względem wartości wyjściowej) wyniosła -54,7%, -56,9% i -56,4% w odpowiednio: ok. 6., ok. 12. oraz ok. 30. miesiącu od podania pierwszej dawki leku. Prawidłowe ($\leq$ GGN) lub zbliżone do prawidłowego ($\leq 1,5 \times$ GGN) skorygowane o BSA dobowe wydalanie szczawianów z moczem w 2 p.k. (czas równy ok. 6 miesięcy od pierwszego podania leku) uzyskano u odpowiednio 38% i 88% pacjentów włączonych do PL (z 8 obserwowanych).

Zgodnie z *Garrelfs 2021*, *Hulton 2021* oraz *Saland 2024* szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej pozostał stabilny w obu badanych grupach. Średnia zmiana eGFR względem wartości wyjściowej, w grupie interwencji, wyniosła -3 ml/min/1,73 m² w 6. miesiącu⁹. Z kolei po 36 miesiącach średnia zmiana ($\pm$ SEM) eGFR względem wartości wyjściowej wynosiła -0,7 ($\pm 1,8$) ml/min/1,73 m² w grupie lumazyran/lumazyran oraz -7,3 ($\pm 2,1$) ml/min/1,73 m² w grupie placebo/lumazyran po 30 miesiącach leczenia¹⁰.

Przeprowadzone analizy nie wskazują na jasny trend średniej zmiany eGFR względem wartości wyjściowej. Średnia zmiana eGFR, u pacjentów leczonych lumazyranem w programie lekowym B.129.FM, wyniosła 3,47 ml/min/1,73 m², -1,46 ml/min/1,73 m² oraz 3,90 ml/min/1,73 m², odpowiednio w ok. 6., ok. 12. oraz ok. 30. miesiącu od podania pierwszej dawki leku. Jedynie u jednego pacjenta w 4 p.k. raportowany współczynnik eGFR wyniósł 59,4 ml/min/1,73m² (wartość wyjściowa: 72,6 ml/min/1,73m²), który następnie wzrósł i osiągnął wartość 64,3 ml/min/1,73m² podczas ostatniej wizyty kontrolnej przed datą odcięcia danych. U pozostałych pacjentów nie obserwowano progresji przewlekłej choroby nerek do wyższego stadium zaawansowania w trakcie trwania obserwacji.

Należy mieć na uwadze, że wyjściowe wartości parametrów zostały wyznaczone podczas kwalifikacji do programu lekowego (p.k. = 0), przed pierwszym podaniem leku.

Warto również zaznaczyć, że badanie ILLUMINATE-A było prowadzone wśród pacjentów w wieku 6 lat i starszych. Z kolei zgodnie z zapisami programu lekowego B.129.FM. lumazyran wskazany jest do stosowania w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 we wszystkich grupach wiekowych.

4.3 Analiza komunikatów bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)^{11,12}, na dzień 01.08.2025 r. nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Oxlumo.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹³ na dzień 01.08.2025 r., odnotowano 246 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Oxlumo. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 193 pacjentów (w tym 13 zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- procedur chirurgicznych i medycznych (88), w tym: przeszczep nerki (34) i hospitalizacja (13);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (60), w tym: nieefektywność leku (11) i śmierć (7);
- zaburzeń nerek i układu moczowego (55), w tym: kamica nerkowa (19) i ostre uszkodzenie nerek (11);
- zaburzeń w badaniach laboratoryjnych (45), w tym: wzrost zawartości szczawianów w moczu (12);
- urazów, zatruc i zaburzeń proceduralnych (40), w tym: pomięcie dawki leku (7).

W bazie EudraVigilance¹⁴ do dnia 27.07.2025 r. odnotowano 150 przypadki działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem lumazyranu. Dotyczyły one m.in.:

- zaburzeń nerek i układu moczowego (43);
- zaburzeń w badaniach laboratoryjnych (41);
- procedur chirurgicznych i medycznych (41);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (40);

⁹ <https://clinicaltrials.gov/study/NC03681184?term=ILLUMINATE-A&intr=Lumasiran&rank=1&tab=results> [dostęp: 21.08.2025 r.].

¹⁰ Saland J.M., Lieske J.C., Groothoff J.W. et al., Efficacy and Safety of Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1: Results from a Phase III Clinical Trial, *Kidney Int Rep.* 2024; 9: 2037-2046. doi: 10.1016/j.ekir.2024.04.048.

¹¹ <https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0> [dostęp: 01.08.2025].

¹² <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych?page=3&size=10> [dostęp: 01.08.2025].

¹³ <https://fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 01.08.2025].

¹⁴ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 01.08.2025].

- urazów, zatruc i zaburzeń proceduralnych (21) i zaburzeń metabolizmu i odżywiania (24).

W bazie ViggiAccess¹⁵ prowadzonej przez WHO, w dniu 01.08.2025 r. odnotowano 314 działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem lumazyranu. Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (109), w tym: ból w miejscu wkłucia (24) i nieefektywność leku (15);
- procedur chirurgicznych i medycznych (75), w tym: przeszczep nerki (27), dializa (9), hospitalizacja (9) i przeszczep wątroby (9);
- zaburzeń nerek i układu moczowego (62), w tym: kamica nerkowa (18), ostre uszkodzenie nerek (7) i nefrokalcynoza (7);
- zaburzeń w badaniach laboratoryjnych (58), w tym: wzrost zawartości szczawianów w moczu (18) i spadek zawartości szczawianów w moczu (9);
- urazów, zatruc i zaburzeń proceduralnych (53), w tym: zły harmonogram administracji leku (13) i pominięcie dawki leku (10).

4.4 Ograniczenia analizy

- Niewielka populacja.
- Brak danych pozwalających na porównanie interwencji z technologią alternatywną.
- Czas pomiędzy kolejnymi wizytami zarówno u indywidualnych pacjentów, jak i pomiędzy pacjentami nieznacznie się różni.
- Wyjściowe wartości parametrów zostały wyznaczone podczas kwalifikacji do programu lekowego (p.k. = 0), przed pierwszym podaniem leku.
- Nie przeprowadzono analiz wrażliwości dla analizy dotyczącej odsetka pacjentów z normalizacją stężenia szczawianów.
- Dla punktów kontrolnych 7-9 (czas obserwacji ok. 21 – 27 miesięcy od pierwszego podania leku) dostępne były dane dla 5 pacjentów, a dla 10 p.k. (ok. 30 miesięcy obserwacji) dla 4 pacjentów.

Biorąc pod uwagę powyższe, wyniki dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa stosowania leku Oxlumo należy interpretować z dużą ostrożnością. Niezbędne jest dalsze gromadzenie danych dotyczących ocenianego produktu.

¹⁵ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 01.08.2025].

5 Analiza danych klinicznych dotyczących alternatywnych sposobów postępowania medycznego

W związku z faktem, iż jedyną udostępnioną terapią w programie lekowym B.129.FM. jest lumazyran, nie ma możliwości pozyskania danych o skuteczności i bezpieczeństwie alternatywnych sposobów postępowania medycznego z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT). W związku z tym etap porównania ocenianej technologii z opcją alternatywną pominięto.

6 Dowody naukowe

6.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Oxlumo (lumazyran sodowy) we wskazaniu: w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 4 czerwca 2025 roku, a zaktualizowano dnia 5 sierpnia 2025 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 8.2 Strategie wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole’a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	chorzy na pierwotną hiperoksalurię typu 1	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	lumazyran	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności oraz badań obserwacyjnych z rzeczywistej praktyki klinicznej	serie przypadków niezawierające syntetycznego opisu wyników (statystyk opisowych) dla całej serii (wyłącznie opisy indywidualnych pacjentów)
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez pełnego tekstu, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

6.2 Opis badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 243 publikacje spełniające kryteria wyszukiwania. Na podstawie abstraktów stwierdzono, że kryteria włączenia do przeglądu spełnia 15 publikacji. Ostatecznie zakwalifikowano 7 pozycji dotyczących badań klinicznych oraz 5 publikacji dotyczących efektywności rzeczywistej lumazyranu.

6.2.1. Opis badań klinicznych

Poniżej opisano 3 publikacje, które dotyczyły zaktualizowanych wyników z przedłużonego okresu obserwacji w badaniach rejestracyjnych ILLUMINATE-A i ILLUMINATE-B (po dacie odcięcia danych 1.05.2020 r.) oraz jedną publikację dotyczącą wyników jednoramiennego badania ILLUMINATE-C, obejmującego pacjentów w ocenianym wskazaniu.

Zaktualizowana analiza skuteczności¹⁶ obejmowała 37 pacjentów włączonych do badania rejestracyjnego ILLUMINATE-A, którzy w okresie leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby otrzymywali lumazyran lub placebo. Opisane wyniki odnoszą się do okresu przedłużenia badania, w którym wszyscy pacjenci byli leczeni za pomocą ocenianej technologii (lumazyran/lumazyran vs placebo/lumazyran). Wyniki raportowano po 30 miesiącach leczenia lumazyranem w grupie placebo/lumazyran i 36 miesiącach leczenia w grupie lumazyran/lumazyran (data odcięcia danych: 26.02.2022 r.). Stwierdzono, że w grupie lumazyran/lumazyran skorygowane o powierzchnię ciała dobowe wydalenie szczawianów z moczem zmniejszyło się o 63,5%, a w grupie placebo/lumazyran o 57,5% w stosunku do wartości wyjściowej. Podczas długotrwałego leczenia

¹⁶ Saland J.M., Lieske J.C., Groothoff J.W. et al., *Efficacy and Safety of Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1: Results from a Phase III Clinical Trial*, *Kidney Int Rep.* 2024; 9: 2037-2046. doi: 10.1016/j.ekir.2024.04.048.

lumazyranem obserwowano zatem utrzymujące się zmniejszenie dobowego wydalania szczawianów z moczem. U 76% pacjentów z grupy przyjmującej lumazyran w obu okresach badania oraz u 92% chorych w grupie przyjmującej najpierw placebo, a następnie lumazyran dobowe wydalanie szczawianów z moczem wyniosło $\leq 1,5 \times$ górnej granicy normy (GGN). Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) pozostał stabilny w obu badanych grupach. Częstość występowania kamicy nerkowej w grupie leczonej jedynie lumazyranem zmniejszyła się z 2,31 (95% CI: 1,88; 2,84) na osobo-rok do 0,60 (95% CI: 0,46; 0,77) na osobo-rok. Nefrokalcynoza utrzymywała się na stałym poziomie lub ulegała poprawie.

Profil bezpieczeństwa lumazyranu w zaktualizowanej analizie był zgodny z tym obserwowanym podczas wcześniejszych dat odcięcia danych. Najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały łagodne, przemijające reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Na podstawie wyników przedłużonego okresu obserwacji w jednoramiennym badaniu rejestracyjnym ILLUMINATE-B, które obejmowało dzieci poniżej 6 roku życia (N=18), stwierdzono, że długotrwałe leczenie lumazyranem skutkowało trwałym zmniejszeniem stężenia szczawianów w moczu i osoczu pacjentów.

Wyniki analizy skuteczności po 12 miesiącach obserwacji¹⁷ wykazały, że spadek stosunku szczawianów do kreatyniny w moczu (ang. *urine oxalate:creatinine*, Uox:Cr) o ok. 72% utrzymał się na tym samym poziomie od 6 miesiąca badania. Zaobserwowano również, że średnie zmniejszenie stężenia szczawianów w osoczu (ang. *plasma oxalate*, Pox) uległo poprawie z 32% do 47%, a eGFR utrzymywał się na stabilnym poziomie w 12. miesiącu obserwacji. Dodatkową poprawę zaobserwowano również w stopniu nasilenia nefrokalcynozy, a częstość występowania kamicy nerkowej pozostała niska.

W 30 miesiącu obserwacji¹⁸ zmiana stosunku wydalania Uox:Cr z moczem wyniosła -76%, a średnia procentowa zmiana stężenia szczawianów w osoczu wynosiła -42%. Szacowany GFR pozostał stabilny wśród badanych pacjentów, a częstość występowania kamicy nerkowej wynosiła $\leq 0,25$ na osobo-rok. U 12 z 14 pacjentów z nefrokalcynozą na początku badania, stopień nefrokalcynozy poprawił się w 24. miesiącu obserwacji.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaobserwowanymi zarówno po 12, jak i po 30 miesiącach obserwacji, podobnie jak w populacji badania ILLUMINATE-A, były łagodne, przemijające reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Profil bezpieczeństwa uznano zatem za akceptowalny.

ILLUMINATE-C¹⁹ to wieloośrodkowe, jednoramienne badanie fazy 3, do którego kwalifikowano pacjentów w każdym wieku z genetycznie potwierdzonym PH1 oraz eGFR ≤ 45 mL/min/1,73 m². Od marca do grudnia 2020 r. do badania włączono łącznie 21 pacjentów, 6 do kohorty A (chorzy bez hemodializy w momencie włączenia) i 15 do kohorty B (chorzy dializowani w momencie włączenia). Wyniki przedstawiono po 6 miesiącach obserwacji (zmiana między 3 a 6 miesiącem) w formie średniej najmniejszych kwadratów. Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego wykazała, że średnie zmniejszenie Pox wyniosło 33,3% (95%CI: -15,2%; 81,8%) w kohorcie A i 42,4% (95%CI: 34,2%; 50,7%) w kohorcie B. Zmiana stosunku Uox:Cr w moczu wyniosła -39,5% (95% CI: -64,1%; -14,9%) w odniesieniu do wartości wyjściowej, w kohorcie A. Z kolei zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu, skorygowana o BSA wyniosła w tej kohorcie -10,6% (95% CI: -32,0%; 10,9%) w stosunku do wartości wyjściowej.

Żaden pacjent nie przerwał leczenia ani nie wycofał się z badania. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem lumazyranu były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, z których wszystkie były łagodne i przemijające.

6.2.2. Opis badań dotyczących efektywności rzeczywistej

Do analizy włączono 5 publikacji dotyczących analizy danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo produktu leczniczego Oxlumo. Publikacje *Deesker 2025*, *Safe 2025*, *Taroni 2024* i *Sellier-Leclerc 2025* obejmowały pacjentów odpowiednio z: Niemiec, Włoch oraz Francji. Ponadto, w dokumencie *Martin-Higueras 2024* zaznaczono, że pacjenci byli Europejczykami.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie głównych wyników i wniosków z rzeczywistej praktyki klinicznej.

¹⁷ Hayes W., Sas D. J., Magen D. et al., *Efficacy and safety of lumasiran for infants and young children with primary hyperoxaluria type 1: 12-month analysis of the phase 3 ILLUMINATE-B trial*, *Pediatr Nephrol.* 2022; 38: 1075-1086. doi: 10.1007/s00467-022-05684-1.

¹⁸ Frishberg Y., Hayes W., Shasha-Lavsky H. et al., *Efficacy and safety of lumasiran for infants and young children with primary hyperoxaluria type 1: 30-month analysis of the phase 3 ILLUMINATE-B trial*, *Frontiers in Pediatrics* 2024; 12: 1-11. doi: 10.3389/fped.2024.1392644.

¹⁹ Michael M., Groothoff J.W., Shasha-Lavsky H. et al., *Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C Trial*, *American Journal of Kidney Diseases* 2023; 81: 145-155.

Tabela 11. Ocena efektywności w innych krajach – podsumowanie wyników

Publikacja	Główne wyniki i wnioski
Deesker 2025	Pilotażowy program dostępu do drogich, innowacyjnych leków sierocych – krajowy protokół „Orphan Drug Access Protocol” (ODAP). Obejmował on m.in. 2 fazy leczenia: - faza 1 (miesiące 0-6) – rozpoczęcie leczenia, - faza 2 (od 6. miesiąca do 5 lat). W okresie od września 2022 do września 2024 oceniono 21 pacjentów z PH1, z czego 76% zakwalifikowano do leczenia lumazyranem. Dziesięciu pacjentów już otrzymywało lumazyran w ramach badań klinicznych lub programów wczesnego dostępu w chwili oceny. Czas obserwacji pacjentów przyjmujących lumazyran wynosił od 0,1 do 6,6 roku, wliczając okres leczenia w badaniach. Wszyscy pacjenci leczeni lumazyranem przez ponad rok wykazali znaczącą poprawę biochemiczną i kliniczną. Ogółem, u pacjentów z $eGFR > 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ zaobserwowano średni spadek poziomu szczawianów w moczu o 44%-84%, a u pacjentów z $eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ o 30%-66%. Trzech pacjentów zgłosiło przejściowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Nie odnotowano innych działań niepożądanych. Nie wystąpiły żadne ogniska zakażeń. Podczas oceny po dwóch latach, 12 z 13 pacjentów znajdowało się w fazie 2. Z wyjątkiem pacjenta, który przeszedł przeszczep wątroby, żaden z pacjentów nie spełnił wcześniej określonych kryteriów zakończenia terapii ani nie przerwał leczenia lumazyranem.
Safe 2025	W badaniu oceniono odpowiedź na leczenie lumazyranem u pacjentów z PH1 (n=8), w tym dwóch pacjentów poddanych hemodializie. Mediana wieku pacjentów wynosiła 10,9 lat (zakres 1,2-17,9 lat). U pacjentów bez niewydolności nerek mediana redukcji dobowego wydalania szczawianów z moczem wyniosła 64% (zakres 10–80%) po 6 miesiącach oraz 71% (61–86%) po 12 miesiącach. Jednak tylko u jednego pacjenta poziomy szczawianów w moczu osiągnęły wartości mieszczące się w normie odpowiedniej dla wieku. Dwóch pacjentów nie odpowiedziało na leczenie lumazyranem, co skutkowało przerwaniem terapii. U jednego z dwóch pacjentów poddawanych hemodializie możliwe było zmniejszenie częstotliwości dializ. Jedynymi zauważalnymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Odpowiedź na leczenie lumazyranem u pacjentów z PH1 była zróżnicowana. Mimo redukcji hiperoksalurii u wielu pacjentów, tylko jeden osiągnął wartości szczawianów mieszczące się w normie, a 2 z 8 pacjentów nie wykazało odpowiedzi na leczenie.
Taroni 2024	Przeprowadzono retrospektywną analizę obserwacyjną u dziewięciorga pacjentów pediatrycznych (stosunek płci męskiej do żeńskiej 5:4; mediana wieku rozpoczęcia leczenia lumazyranem wynosiła 1,9 roku, zakres 0–14,1 roku). Średni czas obserwacji wynosił 15,3 miesiąca. Zaobserwowano redukcję stosunku szczawianów do kreatyniny w moczu (zakres redukcji w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia wynosił od 25,8% do 69,6%, mediana 51,2%), a także stężenie szczawianów w osoczu poniżej poziomu przesycenia szczawianowego u wszystkich pacjentów. Nowe epizody powstawania kamieni nerkowych odnotowano tylko u jednego pacjenta; ultrasonograficzne zmiany związane z nefrokalcynozą pozostały stabilne u ośmiu z dziewięciu pacjentów. Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR) utrzymywał się na stałym poziomie podczas leczenia. Nie zanotowano żadnych działań niepożądanych związanych z lumazyranem. Dane z tej analizy potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo lumazyranu w pediatrycznej praktyce klinicznej, szczególnie gdy jest podawany we wczesnym okresie życia.
Sellier-Leclerc 2025	W badaniu uwzględniono 38 pacjentów: 22 z grupy DAILY-A (czyli z szacowaną filtracją kłębuszkową $[eGFR] > 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, w wieku ≥ 6 lat), 6 z grupy DAILY-B ($eGFR > 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, wiek < 6 lat), 10 z grupy DAILY-C (dowolny wiek, $eGFR < 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, w tym 6 pacjentów dializowanych). W grupach DAILY-A i DAILY-B zaobserwowano: - spadek stosunku szczawianów do kreatyniny w moczu, - stabilny poziom $eGFR$, - zmniejszenie nasilenia nefrokalcynozy i liczby kamieni nerkowych, - stopniowe ograniczanie terapii zachowawczej. Spadek odsetka pacjentów wymagających nawadniania nocnego oraz korzystających z sondy dożołądkowej (PEG) z czasem prawdopodobnie odzwierciedla poprawę jakości życia. W grupie DAILY-C, ze względu na niewielką liczbę pacjentów — 2 na dializie otrzewnowej i 3 z oksalozą niemowlęcą — wyniki są mniej jednoznaczne. Jednak u starszych pacjentów zmiany poziomu szczawianów w osoczu (POx) były podobne do wcześniej opublikowanych danych. Tolerancja leczenia była dobra, nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi objawami ubocznymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, bóle brzucha i bóle głowy.
Martin-Higueras 2024	W badaniu uwzględniono 33 pacjentów z PH1 (20 z zachowaną czynnością nerek, 12 poddanych dializie). Średni czas leczenia wynosił 18 miesięcy.

Publikacja	Główne wyniki i wnioski
	Wśród pacjentów z zachowaną funkcją nerek średnie skorygowane o BSA dobowe wydalanie szczawianów z moczem (Uox) zmniejszyło się z 1,88 (na początku) do 0,73 mmol/1,73 m² na dobę po 3 miesiącach, do 0,72 po 12 miesiącach i do 0,65 po 18 miesiącach, jednak różniło się w zależności od stosowania witaminy B6 (VB6). Najwyższa odpowiedź wystąpiła w 4. miesiącu (0,55, czyli spadek o 70,8%). Poziom szczawianów w osoczu (Pox) pozostawał stabilny w czasie. Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) wzrósł istotnie o 10,5% po 18 miesiącach. Kamica nerkowa (nefrolitiaza) pozostawała aktywna u 6 pacjentów, natomiast nefrokalcynoza uległa poprawie u jednego pacjenta, a u kolejnego nastąpił jej postęp. Na ostatniej kontroli poziom Uox pozostał powyżej 1,5 górnej granicy normy (>0,75 mmol/1,73 m² na dobę) u 6 pacjentów. Poziomy glikolanu w moczu (Uglyc) i w osoczu (Pglyc) wzrosły znacząco u wszystkich pacjentów, poziom cytrynianów w moczu spadł, co wymagało dostosowania leczenia alkalinizującego. Wśród pacjentów dializowanych średnie poziomy Pox i Pglyc odpowiednio znacząco spadły i wzrosły po miesięcznym dawkowaniu (Pox: z 78 do 37,2; Pglyc: z 216,4 do 337,4 μmol/l). Stan kwasowości był kompensowany przez zwiększoną częstość dializ. Systemowa oksaloza pozostawała niezmieniona. Podsumowując, lumazyran jest skuteczny w obniżaniu dobowego wydalania szczawianów z moczem u pacjentów z zachowaną funkcją nerek oraz w redukcji poziomu szczawianów w osoczu u pacjentów poddawanych hemodializie, o ile nie występuje u nich jawna oksaloza systemowa. Jednak u niektórych pacjentów może być konieczne dostosowanie schematu dawkowania. W przypadku pacjentów poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej, dłuższe okresy leczenia mogą potwierdzić skuteczność terapii poprzez badania obrazowe oraz spadek poziomu Pox. Stan równowagi kwasowo-zasadowej powinien być monitorowany, aby uniknąć stanów kwasicy metabolicznej u pacjentów z wyraźnym wzrostem poziomu Pglyc.

Uox – dobowe wydalanie szczawianów z moczem (ang. *urine oxalate*), Pox – szczawiany w osoczu (ang. *plasma oxalate*), eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*), PH1 – pierwotna hiperoksaluria typu 1 (ang. *primary hyperoxaluria type 1*), Uglyc – glikolan w moczu (ang. *urinary glycolate*), Pglyc – glikolan w osoczu (ang. *plasma glycolate*)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie wymienionych w tabeli publikacji.

7 Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Deesker 2025** Deesker L. J. et al., *Controlled access to lumasiran in primary hyperoxaluria type 1: evaluation of a new access route for orphan drugs in the Netherlands*, *Nephrol Dial Transplant*, 2025, 0, 1–10. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaf060>
- Fishberg 2024** Frishberg Y, Hayes W., Shasha-Lavsky H. et al., *Efficacy and safety of lumasiran for infants and young children with primary hyperoxaluria type 1: 30-month analysis of the phase 3 ILLUMINATE-B trial*, *Frontiers in Pediatrics* 2024; 12: 1–11. doi: 10.3389/fped.2024.1392644.
- Garrelfs 2021** Garrelfs S.F. et al, *Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1*, *N Engl J Med* 2021;384:1216–26. doi: 10.1056/NEJMoa2021712.
- Hayes 2022** Hayes W., Sas D. J., Magen D. et al., *Efficacy and safety of lumasiran for infants and young children with primary hyperoxaluria type 1: 12-month analysis of the phase 3 ILLUMINATE-B trial*, *Pediatr Nephrol.* 2022; 38: 1075–1086. doi: 10.1007/s00467-022-05684-1.
- Higueras 2022** Martin Higueras C. et al., *FC 010: Multicentric Experience with RNA Interference Medication (OXLUMO®) in Patients with Primary Hyperoxaluria Type 1*, *Nephrology Dialysis Transplantation* 37 (Supplement 3): i784–i785, 2022. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac096.001>
- Hulton 2021** Hulton S.A. et al., *Randomized Clinical Trial on the Long-Term Efficacy and Safety of Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1*, *Kidney Int Rep* (2022) 7, 494–506; <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.12.001>.
- Martin-Higueras 2024** Martin-Higueras C. et al., *Multicenter Long-Term Real World Data on Treatment With Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1*, *Kidney Int Rep* (2024) 9, 114–133. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.10.004>
- Michael 2023** Michael M., Groothoff J.W., Shasha-Lavsky H. et al., *Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C Trial*, *American Journal of Kidney Diseases* 2023; 81: 145–155.
- Safe 2025** Saffe S. et al., *Variable treatment response to lumasiran in pediatric patients with primary hyperoxaluria type 1*, *Pediatric Nephrology* (2025) 40:1929–1937. <https://doi.org/10.1007/s00467-025-06665-w>
- Saland 2024** Saland J.M., Lieske J.C., Groothoff J.W. et al., *Efficacy and Safety of Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1: Results from a Phase III Clinical Trial*, *Kidney Int Rep.* 2024; 9: 2037–2046. doi: 10.1016/j.ekir.2024.04.048.
- Sellier-Leclerc 2025** Sellier-Leclerc A.-L. et al., *Real-Life Data of 2-Year Lumasiran Use in the DAILY-LUMA Cohort*, *Kidney Int Rep* (2025) 10, 1020–1036. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.12.033>
- Taroni 2024** Taroni F. et al., *Lumasiran treatment in pediatric patients with PH1: real-world data within a compassionate use program in Italy*, *Clinical Kidney Journal*, 2024, vol. 17, no. 5, sfae090. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfae090>

Pozostałe publikacje

- ChPL Oxlumo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxlumo https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/oxlumo-epar-product-information_pl.pdf
- EMA** <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/oxlumo>
- EPAR Oxlumo** European Public Assessment Report Oxlumo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/oxlumo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 12.08.2025].
- MMRM** Sabanes Bove D, Li L, Dedic J, Kelkhoff D, Kunzmann K, Lang B, Stock C, Wang Y, James D, Sidi J, Leibovitz D, Sjoberg D, Krieger N (2025). *mmrm: Mixed Models for Repeated Measures*. R package version 0.3.15.9001, <https://openpharma.github.io/mmrm/>
- NCT03681184** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03681184?term=ILLUMINATE-A&intr=Lumasiran&rank=1&tab=results> [dostęp: 21.08.2025 r.].
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r>
- PRISMA** <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>
- R** R Core Team (2025). *_R_: A Language and Environment for Statistical Computing_*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.r-project.org/>
- RPL** Rejestru Produktów Leczniczych <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- TLI Oxlumo** Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego nr: 014/2020 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_014.pdf
- Ustawa o refundacji** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907 t.j) <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf>
- Ustawa o świadczeniach** Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm. t.j.) <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20042102135/U/D20042135Lj.pdf>
- Wykaz TLI** Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 26 lutego 2021 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/wykaz_tli.pdf

8 Załączniki

8.1 Program lekowy

Załącznik B.129.FM.

LECZENIE CHORYCH NA PIERWOTNĄ HIPEROKSALURIĘ TYPU 1 (ICD-10: E74.8)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	MAKSYMALNE DAWKOWANIE LEKÓW I CZAS LECZENIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1. Kryteria kwalifikacji Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta: 1) potwierdzenie choroby PH1 badaniem molekularnym; 2) przewlekła choroba nerek w stadium I-III (eGFR > 30 ml/min/1,73m²); 3) średnie dobowe wydalanie szczawianów z moczem ≥ 0,70 mmol /1,73 m²/24h; 4) brak efektywności terapii witaminą B₆ (pirydoksyną) rozumianej jako redukcja dobowego wydalania szczawianów z moczem ≥ 30% w okresie co najmniej 3- miesięcznym; 5) pisemna świadoma zgoda pacjenta na leczenie; w przypadku pacjentów poniżej 18. roku życia – zgoda opiekuna prawnego. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu 1) eGFR < 30 ml/min/1,73m²;	1. Dawkowanie Stosowanie produktu leczniczego Oxlumo obejmuje dawki nasycające podawane raz w miesiącu przez 3 miesiące, a następnie dawki podtrzymujące podawane po miesiącu od ostatniej dawki nasycającej, zależne od masy ciała: 1) masa ciała poniżej 10 kg: – dawka nasycająca 6 mg / kg m.c., – dawka podtrzymująca 3 mg / kg m.c. raz w miesiącu; 2) masa ciała od 10 kg do mniej niż 20 kg: – dawka nasycająca 6 mg / kg m.c., – dawka podtrzymująca 6 mg / kg m.c. raz na 3 miesiące; 3) masa ciała 20 kg i więcej: – dawka nasycająca 3 mg / kg m.c., – dawka podtrzymująca 3 mg / kg m.c. raz na 3 miesiące. Szczegółowe warunki stosowania są opisane w ChPL.	1. Badania przy kwalifikacji 1) pomiar wzrostu i masy ciała; 2) test ciążowy dla kobiet w wieku rozrodczym; 3) badanie DNA dla określenia mutacji genu AGXT; 4) badania przesiewowe w kierunku HIV oraz HBV, HCV; 5) ocena laboratoryjna: a) co najmniej dwukrotna ocena dobowego wydalania szczawianów z moczem (mmol /1,73 m²/24h), b) badania krwi: morfologia, kreatynina z oceną eGFR (formuła MDRD dla dorosłych lub wg Schwartz'a dla dzieci), mocznik, kwas moczowy, białko całkowite, albumina, AST, ALT, ALP, bilirubina, elektrolity (sód, potas, wapń, fosforany, chlorki), układ krzepnięcia (czas protrombinowy, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji- APTT, międzynarodowy współczynnik znormalizowany- INR), gazometria krwi żyłnej, c) badanie ogólne moczu; 6) USG układu moczowego. 2. Monitorowanie leczenia Po pierwszych sześciu miesiącach leczenia, lekarz dokonywać będzie oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie.

2) klinicznie istotne nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT i AST > 2xULN; bilirubina całkowita >1,5xULN; INR > 1,5ULN); 3) zakażenie wirusem HIV lub WZW B lub WZW C; 4) przeszczepienie nerki lub wątroby; 5) nietolerancja wstrzyknięć podskórnych; 6) ciąża; 7) karmienie piersią; 8) odmowa stosowania antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym; 9) historia nadużywania alkoholu w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub niemożność lub niechęć do ograniczenia spożycia alkoholu w trakcie leczenia; 10) wcześniejsze leczenie lumazyranem sodowym (nie dotyczy pacjentów, którzy byli leczeni lumazyranem sodowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego). 3. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. 4. Kryteria wyłączenia z programu 1) nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT i AST > 2xULN; bilirubina całkowita >1,5xULN; INR > 1,5ULN); 2) brak skuteczności leczenia stwierdzony przez Zespół Koordynacyjny rozumiany jako brak redukcji wydalania szczawianów z moczem >30% w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia, w porównaniu do wartości wyjściowych; 3) osiągnięcie stadium IV lub V PChN (eGFR<30 ml/min/1,73m²); 4) wystąpienie nadwrażliwości na lek; 5) ciąża; 6) karmienie piersią; 7) zakażenie wirusem HIV lub WZW B lub WZW C.		2.1. Badania co 3 miesiące: 1) pomiar wzrostu (pacjenci pediatryczni) i masy ciała; 2) ocena laboratoryjna: a) co najmniej dwukrotna ocena dobowego wydalania szczawianów z moczem (mmol /1,73 m²/24h), b) badania krwi: morfologia, kreatynina z oceną eGFR (formuła MDRD dla dorosłych lub wg Schwartz'a dla dzieci), mocznik, kwas moczowy, białko całkowite, albumina, AST, ALT, ALP, bilirubina, elektrolity (sód, potas, wapń, fosforany, chlorki), układ krzepnięcia (czas protrombinowy, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji- APTT, międzynarodowy współczynnik znormalizowany- INR), gazometria krwi żyłnej, c) badanie ogólne moczu, d) USG układu moczowego, w przypadku uznania za konieczne przez lekarza prowadzącego. Weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o w/w kryteria oraz ocenę stanu klinicznego pacjenta dokonywaną przez Zespół Koordynacyjny. 3. Monitorowanie programu 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia. 2) Uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności: a) procentowa zmiana dobowego wydalania szczawianów z moczem (mmol/1,73m²/24h), b) zmiana funkcji nerek za pomocą oceny współczynnika eGFR. 3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	--

Źródło: Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r> [dostęp: 01.08.2025 r.]

8.2 Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Oxlumo w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 05.08.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów	Aktualizacja
#1	Lumasiran or Oxlumo or ALN-GO1	98	101
#2	primary hyperoxaluria type 1 or oxalosis 1 or glycolic aciduria or alanine-glyoxylate aminotransferase deficiency or peroxisomal alanine glyoxylate aminotransferase deficiency or oxalosis I or hepatic AGT deficiency	637	648
#3	#1 and #2	65	68
#4	Filters: from 2025/6/4 – 3000/12/12	-	3

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 13. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Oxlumo w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 05.08.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów	Aktualizacja
#1	Lumasiran or Oxlumo or ALN-GO1	41	42
#2	primary hyperoxaluria type 1 or oxalosis 1 or glycolic aciduria or alanine-glyoxylate aminotransferase deficiency or peroxisomal alanine glyoxylate aminotransferase deficiency or oxalosis I or hepatic AGT deficiency	9 383	9 389
#3	#1 and #2	38	39
#4	Custom date range: 04/06/2025 – 12/12/3000	-	1

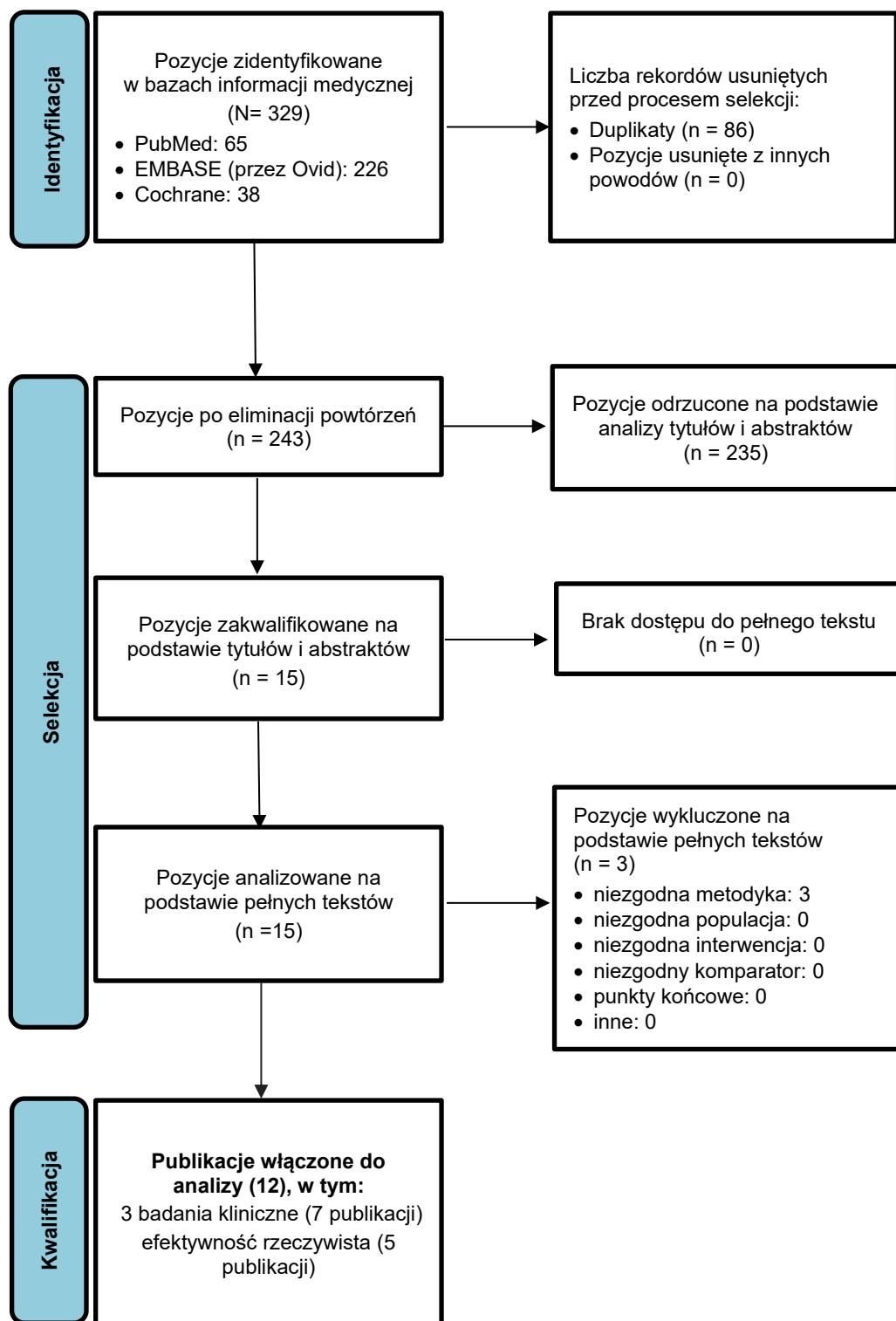
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 14. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Oxlumo w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 05.08.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów	Aktualizacja
#1	(Lumasiran or Oxlumo or ALN-GO1).af.	349	362
#2	(primary hyperoxaluria type 1 or oxalosis 1 or glycolic aciduria or alanine-glyoxylate aminotransferase deficiency or peroxisomal alanine glyoxylate aminotransferase deficiency or oxalosis I or hepatic AGT deficiency).af.	2 262	2 285
#3	#1 and #2	226	236

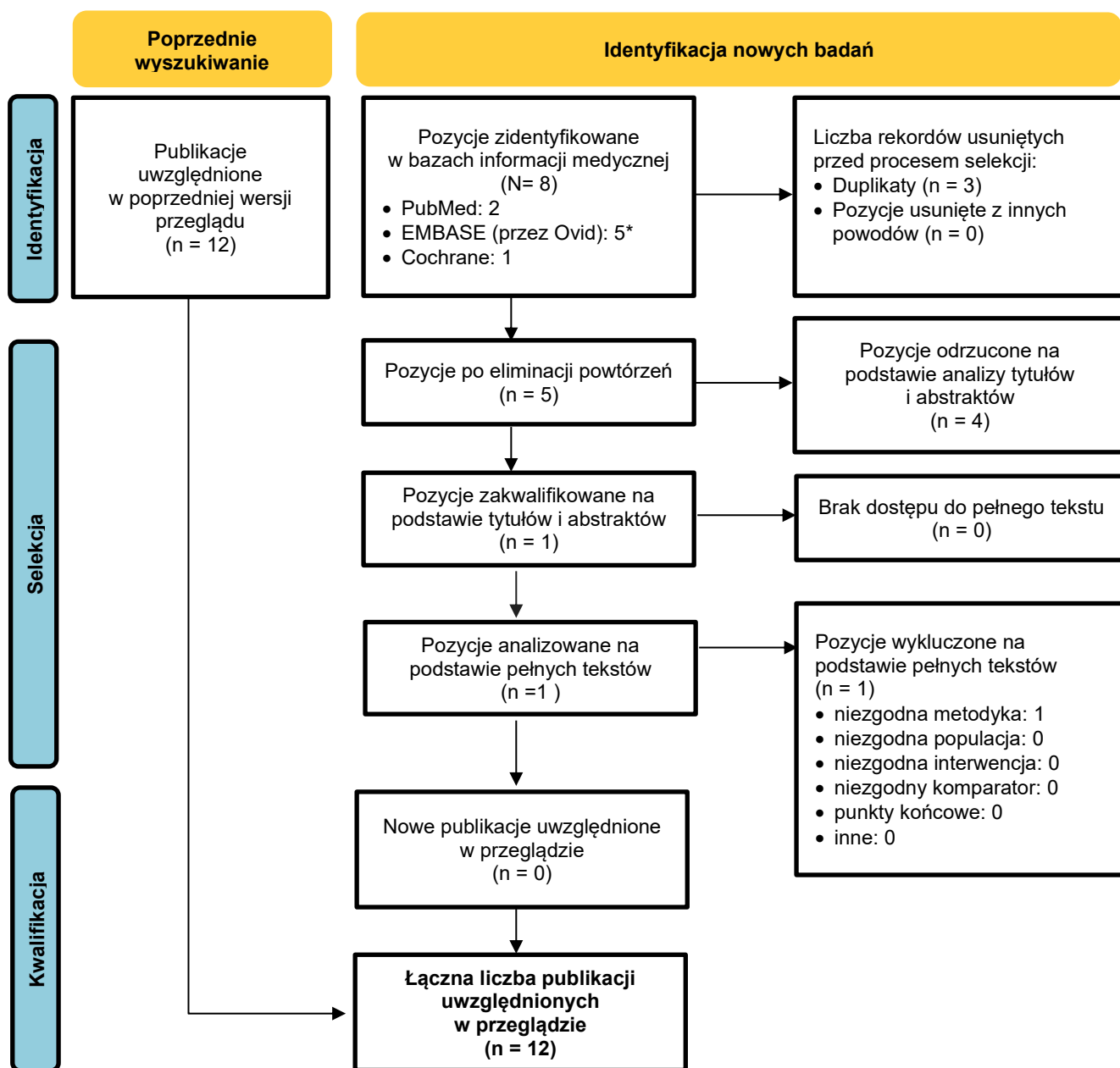
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

8.3 Diagram selekcji publikacji



Rysunek 10. Diagram selekcji publikacji (data wyszukiwania: 04.06.2025 r.)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram> [dostęp: 01.08.2025 r.].



*Ze względu na brak możliwości filtrowania wyników po pełnej dacie w bazie OVID, porównano wcześniejsze wyszukiwanie i aktualizację. Duplikaty wyników z bazy OVID w zestawieniu z wcześniejszym wyszukiwaniem odrzucono na początkowym etapie identyfikacji nowych badań.

Rysunek 11. Diagram selekcji publikacji (data wyszukiwania: 05.08.2025)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram> [dostęp: 01.08.2025 r.].