



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opracowanie dotyczące oceny zasadności
wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego
**B.129.FM „Leczenie chorych na pierwotną
hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)”**

opracowanie nr OT.422.0.42.2025

Data ukończenia: 09 października 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AGT	Aminotransferaza alaninowo-glioksalanowa
ALP	Fosfataza zasadowa
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AST	Transaminaza asparaginianowa
CeZ	Centrum e-Zdrowia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
eGFR	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated Glomerular Filtration Rate)
GalNAc	N-acetylogalaktozamina
GO	Oksydaza glikolanowa (ang. glycolate oxidase)
HAO1	Oksydaza hydroksykwasów 1 (ang. hydroxyacid oxidase 1)
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NK	Nefrokalcynoza
PChN	Przewlekła choroba nerek
PH1	Pierwotna hiperoksaluria typu 1 (ang. primary hyperoxaluria type 1)
PH2	Pierwotna hiperoksaluria typu 2 (ang. primary hyperoxaluria type 2)
PH3	Pierwotna hiperoksaluria typu 3 (ang. primary hyperoxaluria type 3)
RNAi	Interferencja RNA (ang. RNA interference)
SC	Podanie podskórne (ang. subcutaneous)
siRNA	Mały interferujący kwas rybonukleinowy (ang. small interfering ribonucleic acid)
SNN	Schyłkowa niewydolność
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
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
ZK	Zespół Koordynacyjny

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o zleceniu.....	5
2.	Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1.	Korespondencja w sprawie	6
2.2.	Zmiany w programie lekowym B.129.FM	6
3.	Problem decyzyjny.....	10
3.1.	Problem zdrowotny	10
4.	Opinie ekspertów klinicznych	11
5.	Ocena zmian w PL B.129.FM	15
6.	Wpływ na wydatki płatnika publicznego.....	28
6.1.	Aktualne wydatki płatnika publicznego	28
7.	Źródła.....	30
8.	Załączniki.....	31
8.1.	Obowiązujący program lekowy B.129.FM. LECZENIE CHORYCH NA PIERWOTNĄ HIPEROKSALURIĘ TYPU 1 (ICD-10: E74.8).....	31
8.2.	Projekt proponowanego programu lekowego B.129.FM. LECZENIE CHORYCH NA PIERWOTNĄ HIPEROKSALURIĘ TYPU 1 (ICD-10: E74.8).....	33

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)	27 marca 2025 r.
i znak pisma zlecającego	PLR2.4504.1085.2024.DG

Pełna nazwa ocenianego problemu (z pisma zlecającego):

Ocena zasadności wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego B.129.FM „Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)”

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

X

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

☐

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

☐

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

☐

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

☐

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna: lumazyran sodowy

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- „Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)”

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.), pismem znak: PLR2.4504.1085.2024.DG (data wpływu do Agencji: 27.03.2025), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w programie lekowym:

- B.129.FM „Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)”.

W zleceniu MZ zawarto dodatkową prośbę o szczególną analizę zasadności zaproponowanych zmian w kryteriach kwalifikacji i wyłączenia, wprowadzonych do programu z badania klinicznego przy tworzeniu programu dla tej technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności, w odniesieniu do ewentualnego rozszerzenia populacji pacjentów leczonej w ramach programu lekowego.

W ramach niniejszego opracowania przedstawiono komentarz analityków do proponowanych zmian w programie lekowym, a także proponowaną zmianę zestawiono z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, badaniem rejestracyjnym i treścią ChPL. Przedstawiono również informacje dotyczące liczebności analizowanej populacji i wpływu zmian na budżet.

2.2. Zmiany w programie lekowym B.129.FM

Poniżej przedstawiono zakres zmian w załączonym wraz ze zleceniem MZ proponowanym projekcie programu lekowego B.129.FM „Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)”. Opis projektu programu lekowego oraz aktualnie obowiązującego programu lekowego przedstawiono w rozdziale 8 niniejszego opracowania.

Zmiany ogólne:

1. Wprowadzono zmiany w kryteriach kwalifikacji do programu, m.in. dodano zapis „brak przeszczepienia wątroby w wywiadzie”, „adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii” oraz zapis „brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL)”. Ponadto w projekcie programu lekowego usunięto kryteria stanowiących przeciwwskazania do leczenia – uwzględnienie w kryteriach włączenia zapisu „brak przeszczepienia wątroby w wywiadzie” oraz równoczesne usunięcie przeciwwskazania w postaci „przeszczepienia nerki lub wątroby” umożliwi objęcie leczeniem pacjentów po przeszczepieniu nerki. Pozostałe zmiany nie wpływają na przebieg terapii w ramach programu;
2. Zmodyfikowano zapis dot. kwalifikacji do PL pacjentów, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii poprzez dodanie informacji: „za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku” – standaryzacja ogólnych zapisów w PL; zmiana nie wpływa na proces leczenia w ramach PL;
3. Wprowadzono zapis „Do programu włączane są pacjentki, bez konieczności ponownej kwalifikacji po zweryfikowaniu ich ogólnego stanu zdrowia umożliwiającego leczenie w programie, które zostały wyłączone wcześniej z programu w związku z ciążą albo laktacją i które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.” – nowe zapisy dot. ciąży i karmienia wprowadzają możliwość czasowego zawieszenia udziału w PL;
4. W rozdziale dotyczącym czasu leczenia w programie dodano możliwość zakończenia leczenia przez Zespół Koordynacyjny. – zmiana techniczna.
5. Wprowadzono zmiany edytorskie w zakresie kwalifikacji do programu lekowego, czasu trwania leczenia, badaniach przy kwalifikacji, monitorowania leczenia i monitorowania programu – zmiany nie wpływają na proces leczenia w ramach PL;
6. Usunięto kryterium wyłączenia z programu dot. nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych, ciąży, karmienia piersią oraz zakażenia wirusem HIV lub WZW B lub WZW C, zmodyfikowano kryterium dot. nadwrażliwości na lek, oraz dodano następujące kryteria: „obecność chorób lub stanów klinicznych, które w ocenie lekarza prowadzącego lub Zespołu Koordynującego mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia

świadczeniobiorcy”, „okres ciąży lub karmienia piersią, gdy w opinii lekarza prowadzącego ryzyko związane z leczeniem przewyższa potencjalne korzyści kliniczne społu Koordynującego mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy”, „brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów” – standaryzacja ogólnych zapisów w PL; usunięte kryteria zawierają się w nowych kryteriach wyłączenia, zmiany nie wpływają na proces leczenia w ramach PL.

7. Z badań przy kwalifikacji do programu usunięto badanie DNA dla określenia mutacji genu AGXT oraz badania przesiewowe w kierunku HIV oraz HBV, HCV. W zamian wprowadzono wymóg przedstawienia wyniku badania genetycznego potwierdzającego rozpoznanie PH1 – standaryzacja zapisów diagnostycznych w programie lekowym. Nowe kryterium umożliwia elastyczne podejście do diagnostyki genetycznej, dostosowane do indywidualnego obrazu klinicznego pacjenta. Zmiany nie wpływają na proces leczenia w ramach programu.

Wprowadzone zmiany mają charakter redakcyjny, porządkujący oraz standaryzujący. Ujednolicają kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu lekowego, zwiększając przejrzystość zapisów oraz elastyczność w ocenie stanu klinicznego pacjentów. Zmodyfikowane zapisy dot. ciąży i laktacji umożliwiają czasowe zawieszenie udziału w programie. Dodatkowo wprowadzono techniczny zapis, który umożliwia objęcie leczeniem pacjentów po przeszczepieniu nerki. Zmiany w zakresie badań diagnostycznych upraszczają proces kwalifikacji, zastępując dotychczasowe testy wymogiem przedstawienia wyniku badania genetycznego potwierdzającego rozpoznanie PH1. Pozostałe zmiany nie wpływają na sam proces leczenia w ramach programu lekowego.

W poniższej tabeli wyszczególniono zmiany zaproponowane w zapisach projektu programu lekowego w odniesieniu do aktualnie obowiązującego programu lekowego.

Tabela 1. Podsumowanie zmian w PL B.129.FM.

Obszar	Opis zmiany
ŚWIADCZENIOBIORCY	
Kwalifikacja do programu	Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się, co 6 miesięcy, w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.
Kryteria kwalifikacji	Dodano następujące kryteria kwalifikacji: 1) brak przeszczepienia wątroby w wywiadzie ; 2) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 3) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku , pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Do programu włączane są pacjentki, bez konieczności ponownej kwalifikacji po zweryfikowaniu ich ogólnego stanu zdrowia umożliwiającego leczenie w programie, które zostały wyłączone wcześniej z programu w związku z ciążą albo laktacją i które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu	<u>Komentarz analityka</u> : w projekcie programu lekowego nie wskazano kryteriów stanowiących przeciwwskazania do programu, przy czym jako proponowane kryterium kwalifikacji zawarto m.in. brak przeszczepienia wątroby w wywiadzie.
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Kryteria wyłączenia z programu	<u>Komentarz analityka</u> : usunięto kryterium wyłączenia z programu dot. nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych, ciąży, karmienia piersią oraz zakażenia wirusem HIV lub WZW B lub WZW C. <u>Kryteria wyłączenia bez zmian</u> : 1) 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; 2) osiągnięcie stadium IV lub V PChN (eGFR<30 ml/min/1,73m ²); <u>Zmodyfikowane kryteria wyłączenia</u> : 1) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; <u>Dodane kryteria włączenia</u> : 1) obecność chorób lub stanów klinicznych, które w ocenie lekarza prowadzącego lub Zespołu Koordynującego mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy; 2) okres ciąży lub karmienia piersią, gdy w opinii lekarza prowadzącego ryzyko związane z leczeniem przewyższa potencjalne korzyści kliniczne; 3) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.
SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	
Dawkowanie	<u>Komentarz analityka</u> : zmiana w dawkowaniu ma charakter edytorski (zastąpienie nazwy handlowej produktu leczniczego nazwą substancji czynnej)
BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU	
Badania przy kwalifikacji	<u>Komentarz analityka</u> : usunięto badanie DNA dla określenia mutacji genu AGXT oraz badania przesiewowe w kierunku HIV oraz HBV, HCV. Pozostałe zmiany mają charakter edytorski. 1) wynik badania genetycznego potwierdzającego rozpoznanie PH1; 2) pomiar wzrostu i masy ciała; 3) test ciążowy dla kobiet w wieku rozrodczym; 4) ocena laboratoryjna: a. średnia z co najmniej dwukrotnej oceny dobowego wydalania szczawianów z moczem (mmol /1,73 m ² /24h),

Obszar	Opis zmiany
	b. morfologia krwi, c. poziom kreatyniny w surowicy z oceną eGFR (formuła MDRD dla dorosłych lub wg Schwartz'a dla dzieci), d. poziom mocznika w surowicy, e. poziom kwasu moczowego w surowicy, f. poziom białka całkowitego w surowicy, g. poziom albumin w surowicy, h. aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy, i. aktywność transaminazy asparaginianowej (AST) w surowicy, j. aktywność fosfatazy zasadowej (ALP) w surowicy, k. poziom bilirubiny całkowitej w surowicy, l. poziom elektrolitów w surowicy (sód, potas, wapń, fosforany, chlorki), m. ocena układu krzepnięcia (czas protrombinowy, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji- APTT, międzynarodowy współczynnik znormalizowany- INR), n. gazometria krwi żyłnej, o. badanie ogólne moczu u pacjentów z zachowaną diurezą; 5) USG układu moczowego.
Monitorowanie leczenia	<u>Komentarz analityka:</u> zmiany w zakresie monitorowania leczenia mają charakter edytorski. Badania wykonuje się co 3 miesiące: 1) pomiar wzrostu (pacjenci pediatryczni) i masy ciała; 2) ocena laboratoryjna: a. średnia z co najmniej dwukrotnej oceny dobowego wydalania szczawianów z moczem (mmol /1,73 m²/24h), b. morfologia krwi, c. poziom kreatyniny w surowicy z oceną eGFR (formuła MDRD dla dorosłych lub wg Schwartz'a dla dzieci), d. poziom mocznika w surowicy, e. poziom kwasu moczowego w surowicy, f. poziom białka całkowitego w surowicy, g. poziom albumin w surowicy, h. aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy, i. aktywność transaminazy asparaginianowej (AST) w surowicy, j. aktywność fosfatazy zasadowej (ALP) w surowicy, k. poziom bilirubiny całkowitej w surowicy, l. poziom elektrolitów w surowicy (sód, potas, wapń, fosforany, chlorki), m. ocena układu krzepnięcia (czas protrombinowy, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji- APTT, międzynarodowy współczynnik znormalizowany- INR), n. gazometria krwi żyłnej, o. badanie ogólne moczu u pacjentów z zachowaną diurezą; 3) USG układu moczowego. Weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się co 6 miesięcy, w oparciu o w/w kryteria oraz ocenę stanu klinicznego pacjenta dokonywaną przez Zespół Koordynacyjny.
Monitorowanie programu	<u>Komentarz analityka:</u> zmiany w zakresie monitorowania programu mają charakter edytorski. 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, 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 skuteczności terapii: 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 NFZ.

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

ICD-10: E74.8 – Inne określone zaburzenia węglowodanów.

Pierwotna hiperoksaluria typu 1 (PH1) to monogenowa choroba metaboliczna o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym, w przebiegu której dochodzi do endogennej nadprodukcji szczawianu i następowego ekscesywnego wydalania tej substancji z moczem czyli hiperoksalurii. Przyczyną PH1 są mutacje genu AGXT (2p37.3) kodującego specyficzny dla hepatocytów peroksosomalny enzym – aminotransferazę alaninowo-glioksalanową (AGT). W zależności od typu mutacji, których dotychczas zidentyfikowano ponad 200, dochodzi do całkowitego lub częściowego braku aktywności AGT. W tym ostatnim przypadku może to wynikać z nieprawidłowej, mitochondrialnej lokalizacji enzymu (mistargeting). Powstała enzymopatia zaburza wątrobowy metabolizm glioksalanu i skutkuje nadprodukcją szczawianu w tym narządzie.

Do podobnych następstw metabolicznych prowadzą również dwa inne dotychczas poznane typy pierwotnej hiperoksalurii (PH2 i PH3), jednak wynikają one z mutacji innych genów: odpowiednio GRHPR oraz HOGA1, kodujące specyficzne dla nich białka enzymatyczne – reduktazę glioksalanową/ reduktazę hydroksypirogronianową (GRHPR) oraz aldolazę 4-hydroksy - 2-oksoglutaranu (HOGA).

Obraz kliniczny

Choroba ujawnia się najczęściej w okresie dzieciństwa pod postacią nawracającej, często obustronnej kamicy moczowej szczawianowo-wapniowej i/lub nefrokalcynozy (NK), będącymi bezpośrednimi następstwami hiperoksalurii. Objawy obejmują więc epizody kolki nerkowej, którym towarzyszy krwinkomocz, rzadziej jałowa leukocyturia lub infekcje dróg moczowych. Odkładanie się kryształów szczawianów wapnia w tkance śródmiąższowej nerek prowadzi do rozwoju nefropatii szczawianowej, przewlekłej choroby nerek (PChN) i ostatecznie ich schyłkowej niewydolności (SNN), co ma miejsce najczęściej w drugiej lub trzeciej dekadzie życia. Niekiedy jednak obserwuje się to już u niemowląt (infantile oxalosis) lub dopiero w późnym wieku dorosłym. Szacuje się, że PH1 odpowiedzialna jest za około 1% przypadków pediatrycznych leczonych nerkozastępczo w krajach zachodnich. Obniżenie filtracji kłębuszkowej < 30-45 ml/min/1,73 m² p.c. skutkuje istotnym obniżeniem klirensu szczawianu, przesyleniem nim osocza, krystalizacją szczawianu wapnia i jego pozanerkową depozycją, głównie w kościach, stawach, skórze, układzie sercowo- naczyniowym, siatkówce oraz obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym. Prowadzi to do wielonarządowego uszkodzenia tych tkanek, czyniąc z PH1 chorobę układową (oksaloza, szczawianica). Stan ten objawia się głównie silnymi bólami kości i stawów, złamaniami patologicznymi, anemią oporną na erytropoetynę, owrzodzeniami skóry wskutek waskulopatii, neuropatią obwodową, retinopatią, kardiomiopatią, zaburzeniami rytmu serca oraz niewydolnością krążenia, co może być powodem zgonu.

Epidemiologia

PH1 jest chorobą ultrarazadką o zróżnicowanej geograficznie epidemiologii. Stanowi najczęstszy typ spośród pierwotnych hiperoksalurii, odpowiadając za około 80% przypadków. Zapadalność na PH1 w krajach zachodnioeuropejskich i USA szacowana jest na ok. 1:120.000 żywych urodzeń, a chorobowość – na 1-3 przypadki na 1 milion populacji. Choroba wydaje się częściej występować w niektórych krajach Bliskiego Wschodu i Afryki Północnej. W Polsce w ostatnich 25 latach zidentyfikowano 15 chorych z PH1, co sugeruje znacznie mniejszą zapadalność na tę chorobę w porównaniu do powyższych statystyk. Nie można jednak wykluczyć istnienia niezdiagnozowanych przypadków.

Źródło: Sikora 2023; <https://lekarzwojskowy.wim.mil.pl/pdf-161924-91892?filename=Pierwotna%20hiperoksaluria.pdf>

4. Opinie ekspertów klinicznych

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych, prof. dr hab. Magdaleny Krajewskiej i prof. dr hab. n. med. Przemysław Sikory, dotyczące liczebności populacji pacjentów z PH1, spełniającą wszystkie kryteria kwalifikacji z projektu programu lekowego B.129.FM.

Tabela 2. Opinie ekspertów klinicznych – epidemiologia

Ekspert	Epidemiologia			
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
prof. dr hab. Magdalena Krajewska Konsultant Krajowa w dziedzinie nefrologii	-	-	<i>Dotychczas 8 pacjentów w programie lekowym B.129.fm wg raportu AOTMIT nr: DIPOTM.425.1.2025</i>	-
prof. dr hab. n. med. Przemysław Sikora Kierownik Kliniki Nefrologii Dziecięcej Katedry Pediatrii	8	0-1-2	70%	-

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów dot. najlepszego sposobu oceny skuteczności terapii finansowanej w ramach programu lekowego (lumazyran sodowy).

Tabela 3. Opinia eksperta klinicznego – najlepszy sposób oceny skuteczności terapii finansowanej w ramach programu lekowego (lumazyran sodowy)

Ekspert	Punkt końcowy	Minimalna istotna klinicznie różnica
prof. dr hab. Magdalena Krajewska Konsultant Krajowa w dziedzinie nefrologii	<i>Zgodne z raportem AOTMIT nr: DIPOTM.425.1.2025</i>	-
prof. dr hab. n. med. Przemysław Sikora Kierownik Kliniki Nefrologii Dziecięcej Katedry Pediatrii	<i>Istniejące w proponowanym Programie dotyczące oceny dobowego wydalania szczawianów z moczem jak również eGFR uważam za optymalne dla pacjentów z eGFR >30 ml/min/1,73m²</i> <i>Przy potencjalnym uniezależnieniu kryteriów kwalifikacji od stadium PCHN w kolejnej wersji Programu (wyjaśnienie w punkcie 4), dla pacjentów w stadium IV-V (eGFR <30 ml/min/1,73m²) należałoby wprowadzić ocenę poziomu szczawianów w osoczu. Przy obecnie proponowanej wersji Programu bezzasadne.</i>	<i>Istniejące w proponowanym Programie dotyczące oceny zmienności dobowego wydalania szczawianów z moczem jak również eGFR uważam za optymalne dla pacjentów z eGFR >30 ml/min/1,73m²</i> <i>Monitorowanie zmienności poziomu szczawianów w osoczu Przy potencjalnym uniezależnieniu kryteriów kwalifikacji od stadium PCHN w kolejnej wersji Programu (wyjaśnienie w punkcie 4), dla pacjentów w stadium IV-V (eGFR <30 ml/min/1,73m²). Przy obecnie proponowanej wersji Programu bezzasadne.</i>

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych dot. rozwiązań systemowych dla pacjentów z PH1 leczonych w ramach PL B.129.FM.

Tabela 4. Opinie ekspertów klinicznych – rozwiązania systemowe dla pacjentów z PH1 leczonych w ramach programu lekowego B.129.FM

Ekspert	Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.
prof. dr hab. Magdalena Krajewska Konsultant Krajowa w dziedzinie nefrologii	<i>Dostosowanie warunków programu lekowego do aktualnych dowodów naukowych.</i>
prof. dr hab. n. med. Przemysław Sikora Kierownik Kliniki Nefrologii Dziecięcej Katedry Pediatrii	<i>W Polsce leczenie lumazyranem sodowym jest finansowane od 2022 r. ze środków Funduszu Medycznego w ramach dedykowanego Programu Lekowego. Obecnie leczonych jest 8 pacjentów, w tym 5 dzieci, a obserwowane wyniki są bardzo dobre. Wszyscy zredukowali wydalanie szczawianów z moczem >30%, ustabilizowali a nawet poprawili funkcję nerek i zmniejszyli aktywność litogenezy przy braku istotnych skutków ubocznych.</i> <i>Biorąc pod uwagę aktualne dane literaturowe, w tym obecnie obowiązującą Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL), rekomendacje ERKnet oraz blisko 2-letnie doświadczenia własne w ramach działalności Zespołu Koordynacyjnego, w mojej opinii istnieje dalsza pilna potrzeba modyfikacji obecnie obowiązującego Programu Lekowego. Dotyczy to przede wszystkim potrzeby zniesienia uzależnienia leczenia lumazyranem od stadium przewlekłej choroby nerek (PCHN), który to warunek jest merytorycznie nieuzasadniony.</i> <i>W związku z powyższym, w mojej opinii należy bezwzględnie objąć możliwością kwalifikacji do Programu również pacjentów z PCHN w stadium IV-V (eGFR< 30 ml/min/1,73m²) i po przeszczepie nerki, leczonych uprzednio lumazyranem w ramach Programu Lekowego, jak również potencjalnych, nowych pacjentów, u których rozpoznano PH1 dopiero w stadium IV-V PCHN (eGFR< 30 ml/min/1,73m²) lub po izolowanym przeszczepie nerki. Obecny zapis wykluczających pacjentów w stadium IV-V (eGFR< 30 ml/min/1,73m²) będzie m.in. skutkował koniecznością przerwaniem terapii u dotychczas leczonych lumazyranem, gdyby funkcja ich nerek uległa takiemu pogorszeniu. Doprowadziłoby to do przyspieszenia progresji PCHN, rozwoju wielonarządowej oksalozji czyli de facto do zaprzepaszczenia wyników wcześniejszego leczenia, w praktyce uniemożliwiłoby przeprowadzenie izolowanego przeszczepu nerki i skutkowałoby bezwzględną koniecznością przeszczepu wątroby jako jedyną opcją terapeutyczną.</i>

W tabeli poniżej przedstawiono uwagi ekspertów do projektu programu lekowego.

Tabela 5. Opinie ekspertów klinicznych – uwagi do projektu programu lekowego

Ekspert	Uwagi do proponowanego programu lekowego
prof. dr hab. Magdalena Krajewska Konsultant Krajowa w dziedzinie nefrologii	<u>Usunięcie kryteriów stanowiących przeciwwskazania do włączenia do programu</u> <i>Bez uwag</i> <u>Badania przy kwalifikacji (usunięcia badania DNA dla określenia mutacji genu AGXT oraz badania przesiewowego w kierunku HIV oraz HBV, HCV)</u> <i>Ocena dotycząca wykonywania badań genetycznych w pierwszej kolejności w zakresie Konsultanta krajowego w dziedzinie genetyki klinicznej. Co do badań przesiewowych – bez uwag.</i> <u>Uwagi do pozostałych części programu</u> <i>brak</i>
prof. dr hab. n. med. Przemysław Sikora Kierownik Kliniki Nefrologii Dziecięcej Katedry Pediatrii	<u>Usunięcie kryteriów stanowiących przeciwwskazania do włączenia do programu</u> <i>Ad. 6.1. niestety nadal w zaproponowanej nowej wersji Programu jako kryterium kwalifikacji i wyłączenia z programu istnieje zapis o eGFR > 30 ml/min/1,73m²- wyjaśnienie stanowiska w punkcie 4</i> <i>Ad 6.2.3.9 Zmiany w mojej opinii całkowicie zasadne. Żadne z powyższych nieprawidłowości nie jest wymieniane w CHPL jako przeciwwskazanie do leczenia lumazyranem. Należy domniemywać, że kryteria te znalazły się w poprzedniej wersji Programu jako p/wskazania do włączenia i wskazania do wyłączenia i prawdopodobnie zostały przepisane z badania klinicznego III fazy ILUMINATE A (opisanego w skrócie w CHPL). W mojej opinii związane były wyłącznie z doбором grupy do badania klinicznego. Warto zauważyć, że kryteriów tych nie było już w kolejnych badaniach klinicznych III fazy ILUMINATE B (dotyczyło pacjentów pediatrycznych) i wspomnianego ILUMINATE C. Reasumując, według obecnej wiedzy lek nie jest uważany za hepatotoksyczny i nie ma również żadnych dowodów na jego potencjalnie obniżoną skuteczność u pacjentów z uszkodzeniami wątroby.</i> <i>Ad. 6.4. niestety nadal w zaproponowanej nowej wersji Programu przeszczepienie nerki jest traktowane jako p/wskazanie do włączenia - wyjaśnienie stanowiska w punkcie 4</i> <i>Ad. 6.5. Zmiana w mojej opinii całkowicie zasadna jako oczywista.</i> <i>Ad. 6.6.7.8 Zmiany w mojej opinii całkowicie zasadne. Jakkolwiek w mojej opinii racjonalne jest nie włączanie do Programu ciężarnych chorujących na PH1, to równocześnie zasadne jest pozostawienie do decyzji lekarza prowadzącego i samej pacjentki możliwości kontynuacji leczenia lumazyranem w przypadku zajścia w ciążę, gdyż jego przerwanie wiązać się może z progresją powikłań PH1. Równocześnie zasadne jest wprowadzenie możliwości powrotu do leczenia</i>

	w Programie bez konieczności ponownej kwalifikacji dla tych kobiet, które zdecydują o przerwaniu leczenia lumazyranem na okres ciąży czy karmienia piersią. Według CHPL badania doświadczalne na zwierzętach nie wskazują na potencjalną teratogenność leku i wobec braku takich badań u ciężarnych kobiet sugerowane jest rozważenie jego stosowania również w tym okresie. Biorąc powyższe pod uwagę, zasadne jest również usunięcie zapisu o dyskwalifikacji do leczenia w przypadku odmowy stosowania antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym. Ad. 6.10. Zmiana w mojej opinii całkowicie zasadna jako oczywista. <u>Badania przy kwalifikacji (usunięcia badania DNA dla określenia mutacji genu AGXT oraz badania przesiewowego w kierunku HIV oraz HBV, HCV)</u> W mojej opinii konieczne jest pozostawienie jako w proponowanej nowej wersji Programu zapisu o konieczności rozpoznania choroby badaniem molekularnym (czyli określenia mutacji genu AGXT) Całkowicie niezasadne w odniesieniu do Programu jest badanie przesiewowe w kierunku HIV, HBV i HCV- wyjaśnienie w punkcie 6.2.3.9 <u>Uwagi do pozostałych części programu</u> Proponuję zniesienia uzależnienia leczenia lumazyranem od stadium przewlekłej choroby nerek (PCHN), który to warunek jest merytorycznie niezasadny- wyjaśnienie w punkcie 4 Całkowicie niezasadny merytorycznie jest warunek oceny układu krzepnięcia przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia- proponuję usunąć (wyjaśnienie zbieżne z punktem 6.6-8) Proponuję pozostawienie badania ogólnego moczu przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia, jednak usunięcie określenia „u pacjentów z zachowaną diurezą” gdyż wszyscy pacjenci z PChN w stadium I-III mają zachowaną diurezę
--	--

Ponadto prof. Sikora wskazał, że możliwość kwalifikowania pacjentów po przeszczepieniu nerki **nie wpłynie** na wzrost liczby pacjentów w programie lekowym ze względu na epidemiologię PH1 w Polsce. Prof. Krajewska wskazała na brak danych dot. liczby pacjentów z przeszczepioną nerką, u których przyczyną niewydolności nerek była PH1.

W tabeli poniżej przedstawiono pozostałe dowody naukowe wskazane przez ekspertów klinicznych.

Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych – pozostałe dowody naukowe

Ekspert	Dowody naukowe
prof. dr hab. Magdalena Krajewska Konsultant Krajowa w dziedzinie nefrologii	Michael M, Groothoff JW, Shasha-Lavsky H, Lieske JC, Frishberg Y, Simkova E, Sellier-Leclerc AL, Devresse A, Guebre-Egziabher F, Bakkaloglu SA, Mourani C, Saqan R, Singer R, Willey R, Habtemariam B, Gansner JM, Bhan I, McGregor T, Magen D. Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C Trial. Am J Kidney Dis. 2023 Feb;81(2):145-155.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.05.012. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35843439.
prof. dr hab. n. med. Przemysław Sikora Kierownik Kliniki Nefrologii Dziecięcej Katedry Pediatrii	- Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. N Engl J Med., 2021; 384: 1216-1226 - Sas DJ, Magen D, Hayes W et al. Phase 3 trial of lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: A new RNAi therapeutic in infants and young children. Genet Med, 2022; 24: 654-662 - Groothoff JW, Metry E, Deesker L et al. Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. Nat Rev Nephrol, 2023; 19: 194-211 - Sellier-Leclerc A-L, Metry E, Clave S et al. Isolated kidney transplantation under lumasiran therapy in primary hyperoxaluria type 1: a report of five cases. Nephrol Dial Transplant. 2023; 38:517-521 - Sellier-Leclerc A-L, Cloarec M, Knebelmann B et al. Real-Life Data of 2-Year Lumasiran Use in the DAILY-LUMA Cohort. Kidney Int Rep. 2024;10:1020-1036. doi: 10.1016/j.ekir.2024.12.033. eCollection 2025 Apr. - Sellier-Leclerc A-L, Magen D, Shasha-Lavsky H et al. Efficacy and Safety of Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: 24-Month Follow-up of the Phase 3 ILLUMINATE-C Trial. Am J Kidney Dis. 2025; 86: 285-288. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/oxlumo-epar-product-information_pl.pdf - Sikora P, Zaniew M, Grenda R et al. Still diagnosed too late and under-recognized? The first comprehensive report on primary hyperoxaluria in Poland. Pol Arch Intern Med, 2020;130: 1053-1063

W tabeli poniżej przedstawiono technologie opcjonalne dla lumazyranu.

Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych – technologie opcjonalne

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
prof. dr hab. Magdalena Krajewska Konsultant Krajowa w dziedzinie nefrologii	<i>Pirydoksyna</i>	-	-	-	-	<i>Fargue S, Harambat J, Gagnadoux MF, Tsimaratos M, Janssen F, Llanas B, Berthéléme JP, Boudailliez B, Champion G, Guyot C, Macher MA, Nivet H, Ranchin B, Salomon R, Taque S, Rolland MO, Cochat P. Effect of conservative treatment on the renal outcome of children with primary hyperoxaluria type 1. Kidney Int. 2009 Oct;76(7):767-73. doi: 10.1038/ki.2009.237. Epub 2009 Jul 1. PMID: 19571789.</i>
prof. dr hab. n. med. Przemysław Sikora Kierownik Kliniki Nefrologii Dziecięcej Katedry Pediatrii	<i>Nedozyran (nedosiran)</i> <i>Rivfloza</i>	0	0	-	-	<i>Jedyny lek alternatywny, niedostępny w Polsce, działający na zasadzie podobnej biotechnologii do lumazyranu sodowego (interferencja RNA), zaaprobowany przez FDA w 2023 r., obecnie dla pacjentów z PH1 jedynie >2 r.ż. z eGFR >30 ml/min/1,73m2, koszty leczenia prawdopodobnie porównywalne z lumazyranem sodowym.</i>

5. Ocena zmian w PL B.129.FM

W załączonym do zlecenia MZ projekcie programu lekowego B.129.FM „Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)” zaproponowano zmiany dotyczące kryteriów kwalifikacji i wyłączenia z programu oraz badań przy kwalifikacji do leczenia.

W przypadku **kryteriów kwalifikacji** dodano następujące punkty:

- brak przeszczepienia wątroby w wywiadzie;
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Usunięto kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do PL, natomiast w większości zostały one ujęte w kryteriach włączenia i wyłączenia, w zmienionej, bardziej uogólnionej postaci.

Uwzględnienie w kryteriach włączenia zapisu „brak przeszczepienia wątroby w wywiadzie” oraz równoczesne usunięcie przeciwwskazania w postaci „przeszczepienia nerki lub wątroby” umożliwia objęcie leczeniem pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Ponadto zmodyfikowano zapis dot. kwalifikacji do PL pacjentów, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii poprzez dodanie informacji: „za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku” oraz dodano możliwość ponownego włączenia pacjentek, bez konieczności ponownej kwalifikacji, które zostały wyłączone wcześniej z programu w związku z ciążą albo laktacją.

W przypadku **kryteriów wyłączenia** usunięto kryterium dot. nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych, ciąży, karmienia piersią oraz zakażenia wirusem HIV lub WZW B lub WZW C, oraz zmodyfikowano kryterium dot. wystąpienia nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia.

Ponadto dodano następujące zapisy:

- obecność chorób lub stanów klinicznych, które w ocenie lekarza prowadzącego lub Zespołu Koordynującego mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy;
- okres ciąży lub karmienia piersią, gdy w opinii lekarza prowadzącego ryzyko związane z leczeniem przewyższa potencjalne korzyści kliniczne;
- brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.

Nowe sformułowania obejmują usunięte wcześniej podpunkty, natomiast w szerszym ujęciu.

W rozdziale dotyczącym badań przy kwalifikacji do programu usunięto badanie DNA dla określenia mutacji genu AGXT oraz badania przesiewowe w kierunku HIV oraz HBV, HCV. W zamian wprowadzono wymóg przedstawienia wyniku badania genetycznego potwierdzającego rozpoznanie PH1.

W rozdziale dotyczącym **czasu leczenia w programie** dodano możliwość zakończenia leczenia przez Zespół Koordynacyjny.

Pozostałe zmiany miały charakter edytorski.

Charakterystyka produktu leczniczego

▪ Oxlumo (lumazyran sodowy)

Według zapisów ChPL (data ostatniej aktualizacji: 06.01.2025), produkt leczniczy Oxlumo (lumazyran sodowy) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 (ang. primary hyperoxaluria type 1, PH1) we wszystkich grupach wiekowych.

Lumazyran to dwuniciowy mały interferujący kwas rybonukleinowy (ang. small interfering ribonucleic acid, siRNA), który obniża poziom oksydazy glikolanowej (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 wyniku obniżenia poziomu GO następuje zmniejszenie ilości dostępnego glioksalanu, 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

W przypadku kryteriów włączenia do PL ChPL wskazuje na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, a także zwiększone ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej lub nasilenia objawów istniejącej kwasicy metabolicznej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek podczas leczenia lumazyranem.

W projekcie PL uwzględniono ogólny zapis „brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL)”, który stanowi odniesienie do przeciwwskazań określonych w dokumentacji rejestracyjnej produktu.

W odniesieniu do zapisów projektu PL, umożliwiających tymczasowe zawieszenie udziału pacjentek związane z ciążą lub laktacją, ChPL wskazuje na brak danych lub ograniczone dane dot. stosowania lumazyranu u kobiet w ciąży, natomiast stosowanie lumazyranu można rozważać, uwzględniając oczekiwane korzyści dla zdrowia kobiety i potencjalne zagrożenia dla płodu. W przypadku stosowania produktu leczniczego Oxlumo podczas karmienia piersią nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt, natomiast należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Oxlumo, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

ChPL nie odnosi się do pozostałych zmian w kryteriach kwalifikacji do PL.

W przypadku kryteriów wyłączenia z PL zarówno w projekcie PL, jak i w ChPL wskazano, iż przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Oxlumo jest ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Do dodanego w projekcie PL podpunktu „okres ciąży lub karmienia piersią, gdy w opinii lekarza prowadzącego ryzyko związane z leczeniem przewyższa potencjalne korzyści kliniczne” odniesiono się w kryteriach kwalifikacji.

ChPL nie odnosi się do postępowania u pacjentów zakażonych wirusem HIV lub z WZW B/C oraz w przypadku nieprawidłowych wyników laboratoryjnych, z wyjątkiem bilirubiny całkowitej i eGFR. ChPL nie odnosi się do pozostałych zmian w kryteriach wyłączenia z PL.

ChPL nie definiuje czasu leczenia w PL i badań przy kwalifikacji do leczenia.

Źródło: ChPL Oxlumo

Opinie ekspertów

W trakcie prac wystąpiono o opinie do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 opinie, prof. dr hab. Magdaleny Krajewskiej - Konsultant Krajowej w dziedzinie nefrologii, oraz prof. dr hab. n. med. Przemysława Sikory - Kierownika Kliniki Nefrologii Dziecięcej Katedry Pediatrii, dotyczące uwag do projektu programu lekowego, które zostały przedstawione w rozdz. 4. niniejszego opracowania.

Prof. Krajewska wskazała, że dotychczas w programie leczonych jest 8 pacjentów. Prof. Sikora wskazał, że możliwość kwalifikowania pacjentów po przeszczepieniu nerki **nie wpłynie** na wzrost liczby pacjentów w programie lekowym ze względu na epidemiologię PH1 w Polsce.

Ekspertcy wskazali ocenę dobowego wydalania szczawianów z moczem i eGFR jako optymalny sposób oceny skuteczności terapii.

Ekspertcy przedstawili aktualnie stosowane technologie medyczne - prof. Krajewska wskazała pirydoksynę (witaminę B6), a prof. Sikora nedozyran (lek niedostępny w Polsce).

W przypadku usunięcia kryteriów stanowiących przeciwwskazania do włączenia do programu prof. Sikora wskazał m.in., że należy bezwzględnie objąć możliwością kwalifikacji do programu również pacjentów z PCHN w stadium IV-V (eGFR < 30 ml/min/1,73m²) i po przeszczepie nerki.

W zakresie badań przy kwalifikacji prof. Krajewska zwróciła uwagę na konieczność wykonywania badań genetycznych. Prof. Sikora wskazał na konieczność pozostawienia zapisu o konieczności rozpoznania choroby badaniem molekularnym (czyli określenia mutacji genu AGXT). Prof. Sikora uznał badanie przesiewowe w kierunku HIV, HBV i HCV za niezasadne.

Prof. Sikora zaproponował zniesienie uzależnienia leczenia lumazyranem od stadium przewlekłej choroby nerek, usunięcie warunku oceny układu krzepnięcia przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia, oraz pozostawienie badania ogólnego moczu przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia, jednak usunięcie określenia „u pacjentów z zachowaną diurezą”, gdyż wszyscy pacjenci z PChN w stadium I-III mają zachowaną diurezę.

Dowody naukowe

Do analizy włączono:

- 1 wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie RCT III fazy ILLUMINATE-A, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lumasiranu u dzieci i dorosłych z pierwotną hiperoksalurią typu 1;
- 1 wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte badanie jednoramienne III fazy ILLUMINATE-B, mające na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki oraz farmakodynamiki lumasiranu u niemowląt i małych dzieci (<6. roku życia) z udokumentowanym rozpoznaniem PH1, potwierdzonym analizą genetyczną, oraz względnie zachowaną funkcją nerek;
- 1 wieloośrodkowe, jednoramienne badanie III fazy ILLUMINATE-C, mające na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki oraz farmakodynamiki lumasiranu u pacjentów z udokumentowanym rozpoznaniem PH1 i zaawansowaną chorobą nerek, potwierdzoną wartością eGFR <45 ml/min/1,73 m² lub podwyższonym stężeniem kreatyniny w surowicy, odpowiednim dla wieku, u pacjentów poniżej 12. miesiąca życia.

Zapisy projektu programu lekowego są zgodne z kryteriami włączenia do badań.

Dodane do projektu PL kryteria kwalifikacji:

- brak przeszczepienia wątroby,
- adekwatna wydolność narządowa,
- brak przeciwwskazań do stosowania leku,
- brak kwalifikacji do PL pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych tego leku,

zawierają się w kryteriach wyłączenia z badań.

Nie odnaleziono informacji o ponownym włączaniu pacjentek po okresie ciąży/laktacji.

Z projektu PL usunięto zapis dot. przeszczepienia nerki lub wątroby jako przeciwwskazanie do włączenia pacjentów do leczenia, mimo że w badaniach rejestracyjnych przeszczepienie tych narządów stanowiło jedno z kryteriów wykluczenia. Zachowany w projekcie PL wymóg „braku przeszczepienia wątroby” jako kryterium włączenia jedynie częściowo odzwierciedla założenie z badań rejestracyjnych.

Czas leczenia w badaniach ILLUMINATE-A, ILLUMINATE-B, ILLUMINATE-C wyniósł odpowiednio 6 msc., a następnie 54 msc. w okresie przedłużonym, 60 msc., 6 msc., a następnie 54 msc. w okresie przedłużonym.

Kryteria wyłączenia określone w badaniach rejestracyjnych są bardziej szczegółowe niż zapisy projektu PL, zwłaszcza w zakresie parametrów laboratoryjnych, które zostały usunięte z projektu PL.

W badaniach wykluczano pacjentów z aktywnym zakażeniem wirusem HIV lub z dowodami obecnego/przewlekłego zakażenia wirusem HCV lub HBV, natomiast w projekcie programu lekowego kryterium to zostało pominięte.

W przypadku badania przy kwalifikacji do leczenia nie odnaleziono odniesienia do zmian w PL. W kryteriach włączenia do badań umieszczono zapis „Udokumentowane lub potwierdzone rozpoznanie PH1 na podstawie analizy genetycznej przed randomizacją”.

Wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.09.2025 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 dokument opublikowany po 2020 r. (data rejestracji produktu leczniczego Oxlumo), zawierający rekomendacje dotyczące terapii pacjentów z pierwotną hiperoksalurią typu 1 - wytyczne ekspertów ERKNet i OxalEurope z 2023 r.

Projekt programu lekowego jest zgodny z wytycznymi ERKNet i OxalEurope w zakresie kwalifikacji do terapii opartej na mechanizmie interferencji RNA (ang. RNA interference, RNAi). W wytycznych nie odnaleziono odniesienia do zmian w kryteriach kwalifikacji do PL.

W wytycznych brak odniesienia do zmian w kryteriach wyłączenia i czasie leczenia w PL.

Wymóg przedstawienia wyniku badania genetycznego potwierdzającego PH1 jest zgodny z wytycznymi, które traktują takie badanie jako kluczowe dla rozpoznania i dalszego leczenia.

Proponowane zmiany zapisu programu lekowego w zestawieniu z ChPL, wybranymi rekomendacjami klinicznym i odnalezionymi badaniami zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Ocena zmian ogólnych w opisie programu B.129.FM

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
ŚWIADCZENIOBIORCY		
Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się, co 6 miesięcy, w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii. W ramach programu lekowego udostępnia się terapię: 1) <i>lumazyranem sodowym</i> zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. 1. Kryteria kwalifikacji 1) potwierdzenie pierwotnej hiperoksalurii typu 1 (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) brak przeszczepienia wątroby w wywiadzie; 6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego	• Wprowadzono zmiany stylistyczne. • W projekcie programu lekowego nie wskazano kryteriów stanowiących przeciwwskazania do włączenia do programu (usunięto m.in. zapis „przeszczepienie nerki lub wątroby”) • Dodano następujące kryteria kwalifikacji: – brak przeszczepienia wątroby w wywiadzie; – adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; – brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); • Zmodyfikowano zapis dot. kwalifikacji do PL pacjentów, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii poprzez dodanie informacji: „za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku” • Wprowadzono zapis „Do programu włączane są pacjentki, bez konieczności ponownej kwalifikacji po zweryfikowaniu ich ogólnego stanu zdrowia umożliwiającego leczenie w programie, które zostały wyłączone wcześniej z programu w związku z ciążą albo laktacją i które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.”	ChPL Kryteria kwalifikacji do PL są węższe niż wynikają z zapisów ChPL Oxluo (lumazyran sodowy). Według zapisów ChPL Oxluo, lek ten jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 (ang. primary hyperoxaluria type 1, PH1) we wszystkich grupach wiekowych. W zapisach projektu programu lekowego populację zawężono do pacjentów z: • brakiem przeszczepienia wątroby w wywiadzie; • adekwatną wydolnością narządową określoną na podstawie wyników badań laboratoryjnych, umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. ChPL wskazuje, że produkt leczniczy Oxluo nie był oceniany pod kątem bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W projekcie PL uwzględniono ogólny zapis „brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL)”, który stanowi odniesienie do przeciwwskazań określonych w dokumentacji rejestracyjnej produktu. ChPL wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej lub nasilenia objawów istniejącej kwasicy metabolicznej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek podczas leczenia lumazyranem. Wskazano na konieczność monitorowania tych pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych kwasicy metabolicznej. W odniesieniu do zapisów projektu PL, umożliwiających tymczasowe zawieszenie udziału pacjentek związane z ciążą lub laktacją, ChPL wskazuje: „Brak danych dotyczących stosowania lumazyranu u kobiet w okresie ciąży. (...) Można rozważyć stosowanie tego produktu leczniczego w okresie ciąży, biorąc pod uwagę oczekiwane korzyści dla zdrowia kobiety i potencjalne zagrożenia dla płodu.” i „(...) Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Oxluo, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.” Wytyczne kliniczne W wytycznych ekspertów ERKNet i OxalEurope zalecana jest terapia RNAi w następujących przypadkach: 1. PH1 zostało genetycznie potwierdzone u pacjentów w każdym wieku ORAZ pacjenci nie odpowiadają biochemicznie na pirydoksynę/mają mutację zgodną z brakiem odpowiedzi na pirydoksynę ORAZ wydalanie szczawianów z moczem przekracza 1,5-krotnie górną granicę normy ORAZ pacjenci wykazują kliniczny fenotyp PH1, charakteryzujący się aktywną kamicą nerkową I/LUB nefrokalcynozą I/LUB upośledzeniem funkcji nerek. B (silne zalecenie) 2. PH1 zostało genetycznie potwierdzone u pacjentów w każdym wieku z mutacją zgodną z brakiem odpowiedzi na pirydoksynę oraz eGFR <30 ml/min/1,73 m² LUB podejrzewa się PH1 na podstawie podwyższonych poziomów szczawianów i glikolanu w osoczu przy PChN w stadium 5D, ale oczekuje się na potwierdzenie genetyczne. B (silne zalecenie) – zapis niezgodny z PL (do PL włączani są pacjenci z eGFR >30 ml/min/1,73 m²)

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
bezpieczne rozpoczęcie terapii; 7) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 8) 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, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Do programu włączane są pacjentki, bez konieczności ponownej kwalifikacji po zweryfikowaniu ich ogólnego stanu zdrowia umożliwiającego leczenie w programie, które zostały wyłączone wcześniej z programu w związku z ciążą albo laktacją i które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.		3. PH1 zostało genetycznie potwierdzone u pacjentów w każdym wieku ORAZ częściowa odpowiedź na pirydoksynę została biochemicznie potwierdzona, ale wydalanie szczawianów z moczem nadal przekracza 1,5-krotnie górną granicę normy ORAZ pacjenci wykazują kliniczny fenotyp PH1, charakteryzujący się aktywną kamicą nerkową I/LUB nefrokalcynozą I/LUB upośledzeniem funkcji nerek. B (umiarkowane zalecenie) 4. PH1 zostało genetycznie potwierdzone ORAZ brak odpowiedzi na pirydoksynę został biochemicznie potwierdzony/pacjenci mają mutację zgodną z brakiem odpowiedzi na pirydoksynę ORAZ wydalanie szczawianów z moczem przekracza 1,5-krotnie górną granicę normy ORAZ pacjenci nie wykazują aktywnej choroby klinicznej. C (słabe zalecenie). W wytycznych wskazano: 1. Należy rozważyć wprowadzenie terapii nerkozastępczej przed wystąpieniem niewydolności nerek u pacjentów z PH1 i wysokim ryzykiem oksalozy ogólnoustrojowej. X (silne zalecenie) 2. Zalecane jest łączone przeszczepienie wątroby i nerki u pacjentów z PH1 i zaawansowaną chorobą (eGFR <30 ml/min/1,73 m²), którzy nie odpowiadają na pirydoksynę i nie mają dostępu do terapii RNAi. X (silne zalecenie) 3. Przeszczepienie wątroby może być rozważane u pacjentów z PH2 i zaawansowaną chorobą (eGFR <30 ml/min/1,73 m²). C (słabe zalecenie) 4. Przeszczepienie samej nerki należy rozważyć u pacjentów z PH1 i PChN w stadium 5D, homozygotycznych pod względem mutacji odpowiadających na pirydoksynę. B (umiarkowane zalecenie) Projekt programu lekowego jest w większości zgodny z wytycznymi ERKNet i OxalEurope w zakresie kwalifikacji do terapii RNAi. Brak odniesienia do zmian w PL. <u>Badania</u> <u>ILLUMINATE-A:</u> Pacjent musiał spełnić następujące kryteria: 1. Wiek ≥6 lat. 2. Udokumentowane lub potwierdzone rozpoznanie PH1 na podstawie analizy genetycznej przed randomizacją. 3. Średnie dobowe wydalanie szczawianów z moczem z dwóch prawidłowych 24-godzinnych zbiorów moczu wynosi ≥0,70 mmol/24h/1,73 m². 4. Jeśli pacjent przyjmuje pirydoksynę (witaminę B6) w leczeniu PH1, musi być na stabilnym schemacie leczenia przez co najmniej 90 dni przed randomizacją i wyrazić gotowość do kontynuacji tego schematu przez 12 miesięcy od pierwszego podania leku badanego. 5. Pacjent musi być w stanie zrozumieć, wyrazić zgodę i przestrzegać wymagań badania oraz podpisać pisemną świadomą zgodę. W przypadku pacjentów poniżej wieku prawnego, zgodę musi wyrazić opiekun prawny, a pacjent powinien wyrazić zgodę zgodnie z lokalnymi i krajowymi przepisami. <u>ILLUMINATE-B:</u> Pacjent musiał spełnić następujące kryteria: 1. Urodzony jako noworodek donoszony (szacowany wiek ciąży ≥37 tygodni), ale w chwili wyrażenia zgody <6 lat.

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
		2. Rozpoznanie pierwotnej hiperoksalurii typu 1 (PH1) potwierdzone analizą genetyczną przed pierwszym podaniem leku. 3. Stosunek szczawianów do kreatyniny w moczu przekracza górną granicę normy dla wieku w co najmniej 2 z 3 jednorazowych próbek moczu pobranych podczas kwalifikacji. 4. Jeśli pacjent przyjmuje terapeutyczną witaminę B6 (pirydoksynę), musi być na stabilnym schemacie leczenia przez co najmniej 90 dni przed kwalifikacją i być w stanie kontynuować ten schemat co najmniej do wizyty w 6. miesiącu. Dopuszczalne są dostosowania dawki związane ze wzrostem masy ciała. 5. Opiekun(-owie) prawny(-i) są gotowi i zdolni do przestrzegania wymagań badania oraz do podpisania pisemnej świadomej zgody; pacjent powinien wyrazić zgodę, w oparciu o lokalne i krajowe przepisy. <u>ILLUMINATE-C:</u> Pacjent musiał spełnić następujące kryteria: 1. Urodzony jako noworodek donoszony (szacowany wiek ciąży ≥ 37 tygodni) w chwili wyrażenia zgody (lub potwierdzenia udziału). 2. Dokumentacja lub potwierdzenie rozpoznania pierwotnej hiperoksalurii typu 1 (PH1) na podstawie analizy genetycznej przed pierwszym podaniem leku.. 3. Pacjenci z $eGFR \leq 45$ ml/min/1,73 m² obliczonym według wzoru MDRD (dla osób ≥ 18 lat) lub według wzoru Schwartz Bedside (dla osób ≥ 12 miesięcy do <18 lat), lub pacjenci <12 miesięcy z wartością kreatyniny w surowicy przekraczającą normę dla wieku w chwili wyrażenia zgody. 4. Średnia z trzech ostatnich próbek osocza pobranych podczas kwalifikacji przed Dniem 1. wynosi ≥ 20 μmol/L. W kohorcie B te trzy próbki mogą obejmować pierwszą próbkę przed dializą z każdej serii oznaczeń pomiaru stężenia szczawianów w osoczu. 5. Jeśli pacjent przyjmuje terapeutyczną witaminę B6 (pirydoksynę), musi być na stabilnym schemacie leczenia przez co najmniej 90 dni przed wyrażeniem zgody i być w stanie oraz gotowy kontynuować ten schemat co najmniej do wizyty w 6. miesiącu. Dopuszczalne są dostosowania dawki związane ze wzrostem masy ciała. 6. Pacjent jest gotowy i zdolny do przestrzegania wymagań badania oraz do podpisania pisemnej zgody na udział. W przypadku pacjentów poniżej wieku prawnego wymagana jest pisemna zgoda opiekuna prawnego, a pacjent powinien potwierdzić chęć udziału zgodnie lokalnymi i krajowymi przepisami. Dot. tylko kohorty B (pacjenci poddawani dializom): 1. Pacjent znajduje się na stabilnym schemacie hemodializy przez co najmniej 4 tygodnie przed oceną stężenia szczawianów w osoczu podczas kwalifikacji i jest w stanie, oraz gotowy utrzymać ten schemat do wizyty w 6. miesiącu; zmiany w schemacie dializacyjnym są dopuszczalne wyłącznie z powodów medycznych. Zapisy projektu programu lekowego są zgodne z kryteriami włączenia do badań. Dodane do projektu PL kryteria kwalifikacji, tj. brak przeszczepienia wątroby, adekwatna wydolność narządowa, brak przeciwwskazań do stosowania leku, brak kwalifikacji do PL pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych tego leku, zawierają się w kryteriach wyłączenia z badań. Nie odnaleziono informacji o ponownym włączaniu pacjentek po okresie ciąży/laktacji. Z projektu PL usunięto zapis dot. przeszczepienia nerki lub wątroby jako przeciwwskazanie do włączenia pacjentów do leczenia, mimo że w badaniach rejestracyjnych przeszczepienie tych narządów stanowiło jedno z kryteriów wykluczenia. Zachowany w projekcie PL wymóg „braku

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
		przeszczepienia wątroby" jako kryterium włączenia jedynie częściowo odzwierciedla założenie z badań rejestracyjnych.
2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.	Dodano możliwość zakończenia leczenia przez Zespół Koordynacyjny	ChPL Nie definiuje. Wytyczne kliniczne Brak odniesienia. Badania <u>ILLUMINATE-A:</u> 6 msc., a następnie 54 msc. w okresie przedłużonym. <u>ILLUMINATE-B:</u> 60 msc. <u>ILLUMINATE-C:</u> 6 msc., a następnie 54 msc. w okresie przedłużonym.
1) Kryteria wyłączenia z programu 1) 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; 2) osiągnięcie stadium IV lub V PChN (eGFR<30 ml/min/1,73m ²); 3) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 4) obecność chorób lub stanów klinicznych, które w ocenie lekarza prowadzącego lub Zespołu Koordynującego mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy; 5) okres ciąży lub karmienia piersią, gdy w opinii lekarza prowadzącego ryzyko związane z leczeniem przewyższa potencjalne korzyści kliniczne; 6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza	1. Usunięto kryterium wyłączenia z programu dot. nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych, ciąży, karmienia piersią oraz zakażenia wirusem HIV lub WZW B lub WZW C; 2. Zmodyfikowano kryterium dot. nadwrażliwości na lek; 3. Dodano następujące kryteria: – obecność chorób lub stanów klinicznych, które w ocenie lekarza prowadzącego lub Zespołu Koordynującego mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy – okres ciąży lub karmienia piersią, gdy w opinii lekarza prowadzącego ryzyko związane z leczeniem przewyższa potencjalne korzyści kliniczne – brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów	ChPL Zarówno w projekcie PL, jak i w ChPL wskazano, iż przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Oxumo jest ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Do punktu 5 (okres ciąży lub karmienia piersią – zgodnie z aktualną ChPL) odniesiono się w kryteriach kwalifikacji. W ChPL brak informacji dot. postępowania u pacjentów zakażonych wirusem HIV lub z WZW B/C oraz w przypadku nieprawidłowych wyników laboratoryjnych, z wyjątkiem • bilirubiny całkowitej: brak konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z przejściowym zwiększeniem bilirubiny całkowitej (>1,0 do 1,5 × GGN), oraz wymagana ostrożność przy leczeniu pacjentów z umiarkowanymi/ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; • eGFR: brak konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek - szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate, eGFR) <90 ml/min/1,73 m² pc., w tym ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD) lub pc. poddawanych dializom. Wskazano również na ograniczone dane dot. pacjentów z pc. ESRD lub poddawanych dializom („pacjentów takich należy leczyć z zachowaniem ostrożności”). Brak odniesienia w ChPL do pozostałych zmian w kryteriach wyłączenia z PL. Wytyczne kliniczne Brak odniesienia do zmian w PL. Badania <u>ILLUMINATE-A:</u> Wyłączano pacjentów spełniających którekolwiek z poniższych kryteriów: 1. Wywiad medyczny wskazuje na kliniczne objawy pozanerkowej oksalozy ogólnoustrojowej, potwierdzone przez badacza. 2. W trakcie kwalifikacji stwierdzono którykolwiek z poniższych parametrów:

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		a. Aminotransferaza alaninowa (ALT) lub aminotransferaza asparaginianowa (AST) $>2 \times$ górna granica normy (ULN); b. Bilirubina całkowita $>1,5 \times$ ULN. Pacjenci z podwyższoną bilirubina całkowitą z powodu udokumentowanego zespołu Gilberta mogą zostać włączeni, jeśli bilirubina $<2 \times$ ULN; c. Współczynnik INR $>1,5$ (pacjenci przyjmujący doustne antykoagulanty, np. warfarynę, z INR $<3,5$ mogą zostać włączeni). 3. Aktywne zakażenie HIV lub dowody obecnego/przewlekłego zakażenia HCV lub HBV. 4. Szacowana filtracja kłębuszkowa (eGFR) <30 ml/min/1,73 m² w trakcie kwalifikacji (obliczana według wzoru MDRD dla pacjentów ≥ 18 lat oraz wzoru Schwartz Bedside dla pacjentów <18 lat). 5. Przyjmowanie badanego leku w ciągu ostatnich 30 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) przed pierwszą dawką badanego leku, lub udział w innym badaniu klinicznym w fazie obserwacji przed randomizacją. 6. Przeszczepienie nerki lub wątroby w wywiadzie. 7. Inne schorzenia lub współistniejące choroby, które według opinii badacza mogłyby zakłócić przestrzeganie protokołu lub interpretację danych. 8. Wywiad w kierunku licznych alergii lekowych lub reakcji alergicznej na oligonukleotydy lub GalNAc. 9. Nietolerancja iniekcji podskórnych (SC). 10. Brak gotowości do przestrzegania wymagań dotyczących antykoncepcji w trakcie badania. 11. Pacjentka jest w ciąży, planuje ciążę lub karmi piersią. 12. Brak chęci lub możliwości ograniczenia spożycia alkoholu w trakcie badania. Spożycie >2 jednostek alkoholu dziennie wyklucza udział. 13. W wywiadzie nadużywanie alkoholu w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed kwalifikacją, według opinii badacza. ILLUMINATE-B: Wyłączano pacjentów spełniających którekolwiek z poniższych kryteriów: 1. W trakcie kwalifikacji stwierdzono którykolwiek z poniższych parametrów: a. Aminotransferaza alaninowa (ALT) lub aminotransferaza asparaginianowa (AST) $>2 \times$ górna granica normy (ULN) dla wieku b. Bilirubina całkowita $>1,5 \times$ ULN. Pacjenci z podwyższoną bilirubina całkowitą wtórną do udokumentowanego zespołu Gilberta mogą zostać włączeni, jeśli bilirubina całkowita $<2 \times$ ULN 2. Aktywne zakażenie wirusem HIV lub dowody obecnego/przewlekłego zakażenia wirusem HCV lub HBV. 3. Jeśli pacjent ma ≥ 12 miesięcy w chwili kwalifikacji: szacowana filtracja kłębuszkowa (GFR) ≤ 45 ml/min/1,73 m² (obliczana według wzoru Schwartz Bedside). Jeśli pacjent ma <12 miesięcy: stężenie kreatyniny w surowicy według laboratorium centralnego przekracza górną granicę normy dla wieku. 4. Aktualny udział w innym badaniu klinicznym z zastosowaniem badanego leku, w tym w okresie obserwacji, lub mniej niż 30 dni albo 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) od zakończenia udziału w takim badaniu, lub przyjmowanie innych leków badawczych.

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
		5. Wywiad medyczny wskazuje na kliniczne objawy pozanerkowej oksalozy ogólnoustrojowej, według oceny badacza. 6. Przeszczepienie nerki lub wątroby w wywiadzie, lub planowany przeszczep wątroby w ciągu 6 miesięcy od pierwszej dawki lumazyranu. 7. Inne schorzenia lub współistniejące choroby, które według opinii badacza mogłyby zakłócić przestrzeganie protokołu lub interpretację danych. 8. Reakcje alergiczne na oligonukleotydy lub GaINAc w wywiadzie. 9. Nietolerancja iniekcji podskórnych (SC). 10. W przypadku pacjentek, u których może wystąpić pierwsza miesiączka w trakcie badania, nie są skłonne przestrzegać wymagań dotyczących stosowania środków antykoncepcyjnych w okresie badania. ILLUMINATE-C: Wylączano pacjentów spełniających którekolwiek z poniższych kryteriów: - W trakcie kwalifikacji stwierdzono którykolwiek z poniższych parametrów: - Aminotransferaza alaninowa (ALT) lub aminotransferaza asparaginianowa (AST) $>2\times$ górna granica normy (ULN) dla wieku - Bilirubina całkowita $>1,5\times$ ULN. Pacjenci z podwyższoną bilirubiną całkowitą wtórna do udokumentowanego zespołu Gilberta mogą zostać włączeni, jeśli bilirubina $<2\times$ ULN - Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (INR) $>1,5$ u pacjentów nieprzyjmujących leków przeciwzakrzepowych. Pacjenci stosujący doustne antykoagulanty (np. warfarynę) z INR $<3,5$ mogą zostać włączeni - Hemoglobina $<8,0$ g/dL - Aktywne zakażenie wirusem HIV lub dowody obecnego/przewlekłego zakażenia wirusem HCV lub HBV. - Przyjmowanie badanego leku w ciągu ostatnich 30 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) przed pierwszą dawką leku, lub udział w innym badaniu klinicznym w fazie obserwacji podczas kwalifikacji. Wymagana jest konsultacja z lekarzem monitorującym badanie, jeśli pacjent był leczony produktem niezarejestrowanym przed wyrażeniem zgody, niezależnie od czasu, jaki upłynął od ostatniego podania. - Reakcje alergiczne na oligonukleotydy lub GaINAc w wywiadzie. - Rozpoznanie schorzeń innych niż PH1, które przyczyniają się do niewydolności nerek, takich jak kłębuszkowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek. - Jakiegokolwiek schorzenie lub choroba współistniejąca, które według opinii badacza uniemożliwiają podanie leku lub mogą zakłócić przestrzeganie protokołu, interpretację danych, bezpieczeństwo pacjenta i/lub jego udział w badaniu. Dotyczy to m.in. aktywnych i niewyrównanych (niestabilnych) chorób układu sercowo-naczyniowego, neurologicznych, żołądkowo-jelitowych, endokrynologicznych, nerkowych lub psychiatrycznych, niezwiązanych z PH1, potwierdzonych nieprawidłowościami laboratoryjnymi lub wywiadem medycznym. - Brak chęci lub możliwości ograniczenia spożycia alkoholu w trakcie badania. Spożycie >2 jednostek alkoholu dziennie wyklucza udział w badaniu.

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
		8. W wywiadzie nadużywanie alkoholu w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed kwalifikacją, według opinii badacza. 9. Przeszczepienie wątroby w wywiadzie lub planowany przeszczep wątroby w ciągu najbliższych 6 miesięcy. 10. Przeszczepienie nerki w wywiadzie i aktualne stosowanie immunosupresji w celu zapobiegania odrzutowi. 11. Pacjenci leczeni w ramach dializy otrzewnowej. 12. Pacjenci, którzy według opinii badacza planują rozpoczęcie terapii nerkozastępczej (dializy) w ciągu najbliższych 6 miesięcy. 13. Jakakolwiek choroba współistniejąca lub stan zdrowia, który według opinii badacza może uniemożliwić udział pacjenta w badaniu przez co najmniej 12 miesięcy. 14. Brak gotowości do przestrzegania wymagań dotyczących antykoncepcji w trakcie badania. 15. Pacjentka jest w ciąży, planuje ciążę lub karmi piersią. Kryteria wyłączenia określone w badaniach rejestracyjnych są bardziej szczegółowe niż zapisy projektu PL, zwłaszcza w zakresie parametrów laboratoryjnych, które zostały usunięte z projektu PL. W badaniach wykluczano pacjentów z aktywnym zakażeniem wirusem HIV lub z dowodami obecnego/przewlekłego zakażenia wirusem HCV lub HBV, natomiast w projekcie programu lekowego kryterium to zostało pominięte.
SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE		
1. Dawkowanie Stosowanie lumazyranu sodowego 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 /	Zmiana w dawkowaniu ma charakter edytorski (zastąpienie nazwy handlowej produktu leczniczego nazwą substancji czynnej)	Nie analizowano.

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
kg m.c. raz na 3 miesiące. Szczegółowe warunki stosowania są opisane w ChPL.		
BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU		
1. Badania przy kwalifikacji 1) wynik badania genetycznego potwierdzającego rozpoznanie PH1; 2) pomiar wzrostu i masy ciała; 3) test ciążowy dla kobiet w wieku rozrodczym; 4) ocena laboratoryjna: – średnia z co najmniej dwukrotnej oceny dobowego wydalania szczawianów z moczem (mmol /1,73 m²/24h), – morfologia krwi, – poziom kreatyniny w surowicy z oceną eGFR (formuła MDRD dla dorosłych lub wg Schwartz'a dla dzieci), – poziom mocznika w surowicy, – poziom kwasu moczowego w surowicy, – poziom białka całkowitego w surowicy, – poziom albumin w surowicy, – aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy, – aktywność transaminazy asparaginianowej (AST) w surowicy, – aktywność fosfatazy zasadowej (ALP) w surowicy, – poziom bilirubiny całkowitej w surowicy, – poziom elektrolitów w surowicy (sód, potas, wapń, fosforany,	• Usunięto badanie DNA dla określenia mutacji genu AGXT oraz badania przesiewowe w kierunku HIV oraz HBV, HCV; • Wprowadzono wymóg przedstawienia wyniku badania genetycznego potwierdzającego rozpoznanie PH1 • Pozostałe zmiany mają charakter edytorski.	ChPL Brak odniesienia do zmian w badaniach przy kwalifikacji do PL. Wytyczne kliniczne W wytycznych ekspertów ERKNet i OxalEurope wskazano: 1. Zalecane jest wykonanie badań genetycznych u każdego pacjenta z wysokim klinicznym i/lub biochemicznym podejrzeniem PH. A (silne zalecenie) 2. Zalecane jest potwierdzenie rozpoznania PH1 badaniem genetycznym w przypadku zwiększonego wydalania glikolanu przy obecności hiperoksalurii, przy czym prawidłowe wartości glikolanu nie wykluczają PH1. A (silne zalecenie) Wymóg przedstawienia wyniku badania genetycznego potwierdzającego PH1 jest zgodny z wytycznymi, które traktują takie badanie jako kluczowe dla rozpoznania i dalszego leczenia. Badania Brak odniesienia do zmian w PL. W kryteriach włączenia do badań umieszczono zapis „Udokumentowane lub potwierdzone rozpoznanie PH1 na podstawie analizy genetycznej przed randomizacją”.

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
chlorki), – ocena układu krzepnięcia (czas protrombinowy, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji-APTT, międzynarodowy współczynnik znormalizowany-INR), – gazometria krwi żyłnej, – badanie ogólne moczu u pacjentów z zachowaną diurezą; 5) USG układu moczowego.		
2. Monitorowanie leczenia Badania wykonuje się co 3 miesiące: 1) pomiar wzrostu (pacjenci pediatryczni) i masy ciała; 2) ocena laboratoryjna: a) średnia z co najmniej dwukrotnej oceny dobowego wydalania szczawianów z moczem (mmol /1,73 m²/24h), b) morfologia krwi, c) poziom kreatyniny w surowicy z oceną eGFR (formuła MDRD dla dorosłych lub wg Schwartz'a dla dzieci), d) poziom mocznika w surowicy, e) poziom kwasu moczowego w surowicy, f) poziom białka całkowitego w surowicy, g) poziom albumin w surowicy, h) aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy, i) aktywność transaminazy asparaginianowej (AST) w surowicy, j) aktywność fosfatazy zasadowej (ALP) w surowicy, k) poziom bilirubiny całkowitej w surowicy,	Zmiany w zakresie monitorowania leczenia mają charakter edytorski.	Nie analizowano.

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
l) poziom elektrolitów w surowicy (sód, potas, wapń, fosforany, chlorki), m) ocena układu krzepnięcia (czas protrombinowy, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji-APTT, międzynarodowy współczynnik znormalizowany-INR), n) gazometria krwi żyłnej, o) badanie ogólne moczu u pacjentów z zachowaną diurezą; 3) USG układu moczowego. Weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się co 6 miesięcy, 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) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, 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 skuteczności terapii: a) procentowa zmiana dobowego wydalania szczawianów z moczem ($\text{mmol}/1,73\text{m}^2/24\text{h}$), 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 NFZ.	Zmiany w zakresie monitorowania programu mają charakter edytorski.	Nie analizowano.

6. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

6.1. Aktualne wydatki płatnika publicznego

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2023-2024 rocznie w ramach programu lekowego B.129.FM leczonych było 8 pacjentów (5 pacjentów pediatrycznych oraz 3 pacjentów dorosłych). W poniższej tabeli zaprezentowano roczne koszty związane z realizacją programu lekowego z uwzględnieniem następujących kategorii kosztów:

- leku lumazyranu
- podania leku, przy uwzględnieniu następujących procedur: hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu, hospitalizacja związana z wykonaniem programu, hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci, przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu,
- diagnostyki, przy uwzględnieniu następujących procedur: diagnostyka w programie leczenia chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 - 1 rok terapii, diagnostyka w programie leczenia chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 - 2 i kolejny rok terapii.

Tabela 9. Roczna koszty całkowite związane z realizacją PL B.129.FM w latach 2023 – 2024.

Kategoria	2023		2024	
	dzieci	dorośli	dzieci	dorośli
Koszty lumazyranu [PLN]	7 203 416	10 648 527	9 082 536	7 516 608
Koszty podania leku [PLN]	10 781	34 049	22 155	22 869
Koszty diagnostyki [PLN]	5 112	3 510	6 926	924
ŁĄCZNIE [PLN]	7 219 308	10 686 086	9 111 617	7 540 400
		17 905 394		16 652 017

źródło danych: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (dostęp 23.09.2025)

W poniższej tabeli zaprezentowano średnie koszty związane z realizacją programu lekowego B.129 FM w przeliczeniu na pacjenta z podziałem na dzieci oraz dorosłych.

Tabela 10. Średnie koszty na pacjenta w PL B.129.FM w latach 2023 – 2024.

Kategoria	2023		2024	
	dzieci	dorośli	dzieci	dorośli
Koszty lumazyranu [PLN]	1 440 683	3 549 509	1 816 507	2 505 536
Koszty podania leku [PLN]	3 705	13 392	6 103	7 623
Koszty diagnostyki [PLN]	1 022	1 170	1 385	308
ŁĄCZNIE [PLN]	1 445 411	3 564 071	1 823 995	2 513 467

źródło danych: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (dostęp 23.09.2025)

Włączenie do programu lekowego B.129.FM jednego pacjenta, zgodnie z powyżej przedstawionymi oszacowaniami wiąże się ze średnim rocznym kosztem wynoszącym 1 634 703 zł w przypadku pacjenta pediatrycznego oraz 3 038 769 zł w przypadku osoby dorosłej.

Mając na uwadze zmodyfikowane kryteria wyłączenia z programu, umożliwiające kwalifikację do programu lekowego B.129.FM m.in. pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz pacjentki w trakcie ciąży podjęto próbę oszacowania wpływu tej zmiany na liczebność populacji kwalifikującej się do programu.

Na podstawie danych NFZ określono liczbę pacjentów z rozpoznaniem E74.8, a następnie liczbę pacjentów ze sprawozdanym przeszczepieniem nerki oraz ciążą. Dostępne dane wskazują, że odsetek tych pacjentów, którzy potencjalnie mogliby zostać zakwalifikowani do programu lekowego B.129.FM jest pomijalny.

Dodatkowo należy zaznaczyć, że prof. Sikora wskazał, iż możliwość kwalifikowania pacjentów po przeszczepieniu nerki nie wpłynie na wzrost liczby pacjentów w programie lekowym ze względu na epidemiologię PH1 w Polsce.

Ponadto w świetle zmodyfikowanych zapisów projektu programu lekowego, które umożliwiają czasowe zawieszenie udziału w programie z powodu ciąży, należy podkreślić, że zmiana ta nie generuje dodatkowych kosztów leczenia. Co więcej, może przyczynić się do obniżenia kosztów co najmniej z perspektywy świadczeniodawcy, ponieważ nie ma konieczności ponownego przeprowadzania pełnej kwalifikacji, w tym badań określonych w kryteriach włączenia. Zgodnie z nowym brzmieniem: „Do programu włączane są pacjentki, bez konieczności ponownej kwalifikacji po zweryfikowaniu ich ogólnego stanu zdrowia umożliwiającego leczenie w programie, które zostały wyłączone wcześniej z programu w związku z ciążą albo laktacją i które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia”.

Takie rozwiązanie może usprawnić proces administracyjny oraz skrócić czas ponownego rozpoczęcia leczenia pacjentek w programie. Należy jednak zauważyć, że projekt programu lekowego nie zawiera jednoznacznej definicji „kryteriów przedłużenia leczenia”, co może budzić wątpliwości interpretacyjne i wymaga doprecyzowania.

Mając na uwadze powyższe, w opinii analityków Agencji, modyfikacja kryteriów umożliwiających kwalifikację do programu lekowego B.129.FM m.in. pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz pacjentki w trakcie ciąży nie wpłynie na wzrost populacji docelowej leczonej w ramach programu.

7. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
ILLUMINATE-A protocol	Clinical Study Protocol ALN-GO1-003. ILLUMINATE-A: A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study with an Extended Dosing Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumasiran in Children and Adults with Primary Hyperoxaluria Type 1. Protocol Amendment 3, 06 May 2020
Garrelfs 2021	Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, et al; ILLUMINATE-A Collaborators. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. N Engl J Med. 2021 Apr 1;384(13):1216-1226. doi: 10.1056/NEJMoa2021712. PMID: 33789010.
ILLUMINATE-B protocol	Clinical Study Protocol ALN-GO1-004. ILLUMINATE-B: An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumasiran in Infants and Young Children with Primary Hyperoxaluria Type 1. Amendment 2, 04 May 2020
Frishberg 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. Front Pediatr. 2024 Sep 16;12:1392644. doi: 10.3389/fped.2024.1392644. PMID: 39355649; PMCID: PMC11443422.
Sas 2021	Sas DJ, Magen D, Hayes W, et al; ILLUMINATE-B Workgroup. Phase 3 trial of lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: A new RNAi therapeutic in infants and young children. Genet Med. 2022 Mar;24(3):654-662. doi: 10.1016/j.gim.2021.10.024. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34906487.
Hayes 2022	Hayes W, Sas DJ, 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. 2023 Apr;38(4):1075-1086. doi: 10.1007/s00467-022-05684-1. Epub 2022 Aug 1. PMID: 35913563; PMCID: PMC9925547.
ILLUMINATE-C protocol	Clinical Study Protocol ALN-GO1-005. ILLUMINATE-C: A Single Arm Study to Evaluate Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumasiran in Patients with Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1 (PH1). Clinical Study Protocol, 06 May 2020
Michael 2022	Michael M, Groothoff JW, Shasha-Lavsky H, et al. Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C Trial. Am J Kidney Dis. 2023 Feb;81(2):145-155.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.05.012. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35843439.
Rekomendacje kliniczne	
ERKNet/OxalEurope 2023	Groothoff JW, Metry E, Deesker L, et al. Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. Nat Rev Nephrol. 2023 Mar;19(3):194-211. doi: 10.1038/s41581-022-00661-1. Epub 2023 Jan 5. PMID: 36604599.
Pozostałe publikacje	
ChPL Oxlumo	Charakterystyka Produktu Leczniczego

8. Załączniki

8.1. Obowiązujący program lekowy 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 (pyrydoksyną) 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; 2) klinicznie istotne nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT i AST >2xULN; bilirubina całkowita >1,5xULN; INR >1,5ULN);	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. 2.1. 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),

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.		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.
---	--	--

8.2. Projekt proponowanego programu lekowego 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 (pyrydoksyną) 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; 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;	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. 2.1. 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),

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.		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.
---	--	---