



Warszawa, dnia 15 października 2025 r.

Znak sprawy: BP.422.27.2025.AP

Pani

Katarzyna Kacperczyk

Podsekretarz Stanu

Ministerstwo Zdrowia

Szanowna Pani Minister,

w odpowiedzi na zlecenie Ministra Zdrowia przekazane pismem z dnia 27 marca 2025 r. (znak: PLR2.4504.1085.2024.DG), wydane na podstawie art. 31n ust. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146, z późn. zm.) i dotyczące zmian w programie lekowym B.129.FM „Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)”, uprzejmie proszę o zapoznanie się z przedstawioną poniżej opinią w przedmiotowej sprawie:

Opinia nr 99/2025 w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego B.129.FM „Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)”

Metodyka oceny

Zakres zmian:

- zaktualizowano kryteria kwalifikacji do programu, w tym dodano wymogi dotyczące braku przeszczepienia wątroby, adekwatnej wydolności narządowej oraz braku przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Zmiany umożliwiają objęcie leczeniem pacjentów po przeszczepieniu nerki;
- ujednolicono zapisy dotyczące kwalifikacji pacjentów wcześniej leczonych w innych trybach finansowania, z wyłączeniem trwających badań klinicznych. Zmiana nie wpływa na przebieg leczenia w programie lekowym;
- wprowadzono możliwość ponownego włączenia do programu pacjentek wyłączonych z powodu ciąży lub laktacji, po pozytywnej ocenie ich stanu zdrowia;
- rozszerzono uprawnienia Zespołu Koordynacyjnego o możliwość zakończenia leczenia w programie;
- wprowadzono zmiany redakcyjne w zakresie kwalifikacji, czasu leczenia oraz monitorowania, bez wpływu na proces leczenia w programie lekowym;
- zmieniono kryteria wyłączenia z programu poprzez usunięcie dotychczasowych zapisów i zastąpienie ich ujednoliconymi, obejmującymi m.in. brak współpracy pacjenta oraz stany kliniczne uniemożliwiające poprawę zdrowia. Zmiany mają charakter porządkujący;
- zaktualizowano wymagania diagnostyczne, rezygnując z badań DNA genu AGXT oraz przesiewowych w kierunku HIV, HBV i HCV. Wprowadzono wymóg przedstawienia wyniku

badania genetycznego potwierdzającego rozpoznanie PH1, co umożliwia elastyczne podejście do diagnostyki.

W celu oceny zasadności wprowadzenia zmian przeprowadzono prace analityczne obejmujące następujące obszary:

- analizę proponowanych zmian w odniesieniu do dostępnych dowodów naukowych, aktualnych wytycznych klinicznych oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Oxlumo (lumazyran);
- analizę opinii ekspertów klinicznych;
- ocenę wpływu zmian na wydatki publicznego płatnika.

Problem zdrowotny

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. Wynika z mutacji genu AGXT, prowadzących do braku aktywności enzymu AGT w wątrobie. Skutkiem jest zaburzony metabolizm glioksalanu i wzrost produkcji szczawianu.

PH1 zwykle ujawnia się w dzieciństwie jako nawracająca kamica szczawianowo-wapniowa i/lub nefrokalcynoza, prowadząc do kolki nerkowej, krwinkomoczu, a czasem infekcji. Postępujące odkładanie szczawianów w nerkach powoduje przewlekłą chorobę nerek i ich niewydolność, czasem już u niemowląt. Przy filtracji $<30\text{--}45\text{ ml/min/1,73 m}^2$ dochodzi do odkładania szczawianów poza nerkami (kości, skóra, serce, siatkówka, układ nerwowy), co prowadzi do uszkodzeń wielonarządowych – tzw. oksalozy. Objawy to m.in. bóle kostno-stawowe, złamania, anemia, owrzodzenia skóry, neuropatia, retinopatia, kardiomiopatia i niewydolność krążenia.

PH1 to najczęstsza forma pierwotnej hiperoksalurii (ok. 80% przypadków), mimo że pozostaje chorobą ultrazadką. W krajach zachodnich zapadalność wynosi około 1 na 120 000 urodzeń, a chorobowość 1–3 przypadki na milion osób. W Polsce w ciągu ostatnich 25 lat rozpoznano 15 przypadków, choć rzeczywista liczba może być wyższa ze względu na możliwe nierozpoznane zachorowania.

Podsumowanie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)

Zgodnie z ChPL, Oxlumo jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 (ang. *primary hyperoxaluria type 1*, PH1) we wszystkich grupach wiekowych.

ChPL wskazuje na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz ryzyko kwasicy metabolicznej u osób z ciężką niewydolnością nerek. W projekcie programu lekowego (PL) przyjęto ogólny zapis „brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL”, odnoszący się do dokumentacji rejestracyjnej.

W kontekście ciąży i laktacji ChPL informuje o braku lub ograniczonych danych, dopuszczając stosowanie leku po uwzględnieniu korzyści dla matki i ryzyka dla płodu lub dziecka karmionego piersią. Projekt PL umożliwia tymczasowe zawieszenie udziału pacjentek w związku z ciążą lub laktacją.

Zarówno ChPL, jak i projekt PL wskazują ciężką nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą jako przeciwwskazanie do stosowania. Dodatkowy zapis w projekcie PL

dotyczący ciąży i laktacji, gdy ryzyko przewyższa korzyści, został uwzględniony w kryteriach kwalifikacji.

ChPL nie odnosi się do postępowania u pacjentów z HIV, WZW B/C ani do nieprawidłowych wyników laboratoryjnych poza bilirubiną całkowitą i eGFR. Nie definiuje również czasu leczenia ani badań kwalifikacyjnych w ramach PL.

Podsumowanie wytycznych klinicznych

Uwzględniono jeden dokument zawierający rekomendacje dotyczące terapii pacjentów z pierwotną hiperoksalurią typu 1 - wytyczne ekspertów ERKNet i OxalEurope z 2023 r.

Projekt programu lekowego pozostaje zgodny z aktualnymi wytycznymi ERKNet oraz OxalEurope w zakresie kwalifikacji do terapii opartej na mechanizmie interferencji RNA (RNAi). W dokumentach tych nie odnotowano odniesień do zmian w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego, modyfikacji dotyczących kryteriów wyłączenia oraz czasu trwania leczenia w ramach programu.

Wymóg przedstawienia wyniku badania genetycznego potwierdzającego rozpoznanie pierwotnej hiperoksalurii typu 1 (PH1) jest spójny z zaleceniami zawartymi w wytycznych, które traktują takie badanie jako element kluczowy dla postawienia diagnozy oraz dalszego prowadzenia terapii.

Zgodnie z wytycznymi, rozpoznanie PH1 może być postawione u pacjentów w każdym wieku na podstawie potwierdzenia genetycznego mutacji związanej z brakiem odpowiedzi na leczenie pirydoksyną oraz wartości przesączania kłębuszkowego (eGFR) <30 ml/min/1,73 m². Alternatywnie, PH1 może być podejrzewane u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 5D (PChN 5D) na podstawie podwyższonych stężeń szczawianów i glikolanu w osoczu, przy równoczesnym oczekiwaniu na potwierdzenie genetyczne. Należy jednak zaznaczyć, że powyższy zapis pozostaje niezgodny z kryteriami kwalifikacji obowiązującymi w Polsce, gdzie do programu włączani są pacjenci z eGFR >30 ml/min/1,73 m².

Podsumowanie dowodów naukowych

W analizie uwzględniono trzy badania III fazy dotyczące stosowania lumazyranu u pacjentów z PH1:

- ILLUMINATE-A – badanie RCT z grupą placebo (dzieci i dorośli),
- ILLUMINATE-B – badanie otwarte u dzieci <6 r.ż. z zachowaną funkcją nerek,
- ILLUMINATE-C – badanie u pacjentów z PH1 i zaawansowaną chorobą nerek.

Projekt programu lekowego pozostaje zgodny z kryteriami włączenia do ww. badań.

W proponowanych zmianach dodano warunki kwalifikacji, tj.: brak przeszczepienia wątroby, adekwatna wydolność narządowa, brak przeciwwskazań do terapii oraz wykluczenie pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych lumasiranu. Kryteria te pokrywają się z kryteriami wyłączenia w badaniach rejestracyjnych.

Nie odnaleziono danych dotyczących ponownego włączania pacjentek po okresie ciąży lub laktacji.

Z projektu PL usunięto zapis o przeszczepieniu nerki lub wątroby jako przeciwwskazaniu do włączenia pacjentów do leczenia, mimo że w badaniach rejestracyjnych stanowiło ono

kryterium wykluczenia. Zachowany wymóg „braku przeszczepienia wątroby” tylko częściowo odzwierciedla pierwotne założenia.

Czas leczenia w badaniach wynosił odpowiednio:

- ILLUMINATE-A: 6 miesięcy + 54 miesiące w okresie przedłużonym,
- ILLUMINATE-B: 60 miesięcy,
- ILLUMINATE-C: 6 miesięcy + 54 miesiące w okresie przedłużonym.

Kryteria wyłączenia w badaniach rejestracyjnych były bardziej szczegółowe niż w projekcie PL, zwłaszcza w zakresie parametrów laboratoryjnych, które w PL nie zostały uwzględnione. W badaniach wykluczano m.in. pacjentów z aktywnym zakażeniem HIV, HCV lub HBV – zapis ten nie został uwzględniony w projekcie PL.

W badaniach wymagano potwierdzenia PH1 analizą genetyczną przed randomizacją, co jest zgodne z proponowanymi zapisami PL.

Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano dwie opinie ekspertów z zakresu nefrologii, tj. Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii oraz Kierownika Kliniki Nefrologii Dziecięcej Katedry Pediatrii¹.

Wskazano, iż aktualnie w ramach programu leczonych jest ośmiu pacjentów. Zaznaczono, że rozszerzenie kryteriów kwalifikacji o osoby po przeszczepieniu nerki nie powinno istotnie wpłynąć na zwiększenie liczby uczestników programu, co wynika z ograniczonej epidemiologii pierwotnej hiperoksalurii typu 1 (PH1) w Polsce.

Eksperci uznali dobowe wydalenie szczawianów z moczem oraz wartość przesączania kłębuszkowego (eGFR) za najbardziej adekwatne parametry oceny skuteczności terapii. Wskazano również aktualnie stosowane technologie medyczne, w tym pirydoksynę (witaminę B6) oraz lek niedostępny obecnie w Polsce – nedozyran.

W odniesieniu do kryteriów kwalifikacyjnych podkreślono konieczność objęcia programem również pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV–V (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) oraz po przeszczepieniu nerki.

W zakresie badań diagnostycznych wskazano na konieczność wykonania badań genetycznych oraz pozostawienie wymogu rozpoznania choroby na podstawie badania molekularnego, tj. identyfikacji mutacji genu AGXT. Jednocześnie uznano za niezasadne wykonywanie badań przesiewowych w kierunku HIV, HBV i HCV.

Zaproponowano również zniesienie uzależnienia leczenia lumazyranem od stadium przewlekłej choroby nerek, rezygnację z obowiązku oceny układu krzepnięcia w procesie kwalifikacji i monitorowania leczenia, a także pozostawienie badania ogólnego moczu jako elementu kwalifikacji i monitorowania, z jednoczesnym usunięciem zapisu „u pacjentów z zachowaną diurezą”, uznając, iż diureza jest zachowana u wszystkich pacjentów z PChN w stadium I–III.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi NFZ, w latach 2023–2024 w ramach programu lekowego B.129.FM leczonych było 8 pacjentów (5 pacjentów pediatrycznych oraz 3 dorosłych).

Włączenie jednego pacjenta do programu B.129.FM wiąże się ze średnim rocznym kosztem wynoszącym 1 634 703 zł w przypadku pacjenta pediatrycznego oraz 3 038 769 zł w przypadku pacjenta dorosłego.

Analiza danych NFZ wykazała, że liczba pacjentów z rozpoznaniem E74.8, będących po przeszczepieniu nerki lub w ciąży, którzy mogliby zostać zakwalifikowani do programu

¹ Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie.

B.129.FM, jest marginalna. Jeden z ekspertów potwierdził, że epidemiologia PH1 w Polsce nie wpłynie na wzrost liczby uczestników programu.

Zmodyfikowane zapisy programu umożliwiają czasowe zawieszenie udziału z powodu ciąży bez generowania dodatkowych kosztów oraz bez konieczności ponownej pełnej kwalifikacji. Ułatwia to powrót pacjentek do leczenia i usprawnia proces administracyjny. Brak jednoznacznej definicji „kryteriów przedłużenia leczenia” może jednak rodzić wątpliwości interpretacyjne i wymaga doprecyzowania.

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

Podsumowanie

Uwzględniając dostępne dowody naukowe oraz Charakterystykę Produktu Leczniczego, Prezes Agencji uznaje za zasadne wprowadzenie zmian w programie lekowym B.129.FM. Zmiany te są zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi i wynikami badań rejestracyjnych, a także uwzględniają opinie ekspertów klinicznych. Wprowadzone modyfikacje obejmują zarówno zmiany redakcyjne i porządkujące, jak i istotne korekty kryteriów kwalifikacji oraz wyłączenia z programu. Kluczowe zmiany to umożliwienie objęcia leczeniem pacjentów po przeszczepieniu nerki, bez istotnego wpływu na liczbę uczestników programu ze względu na rzadkość występowania PH1 w Polsce. Zmodyfikowane zapisy programu umożliwiają również czasowe zawieszenie udziału z powodu ciąży lub laktacji bez generowania dodatkowych kosztów oraz bez konieczności ponownej pełnej kwalifikacji.

Załączniki:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 187/2025 z dnia 13 października 2025 roku w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego B.129.FM „Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)”;
2. 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: 9 października 2025 r.

Do wiadomości:

Pan Tomasz Maciejewski, Podsekretarz Stanu, Ministerstwo Zdrowia