



IGNORANTIA NOCET

Oxlumo[®] (lumazyran) w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 we wszystkich grupach wiekowych

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Medison Pharma Sp. z o.o.

Warszawa, 14.11.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 14 listopada 2025 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie DIPOTM.423.1.3.2025.4.AS z dnia 28 października 2025 r. Pierwotnie analiza została zakończona 29 września 2025 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	- Koncepcja analizy - Kontrola jakości - Kontrola merytoryczna
[Redacted]	- Opis problemu zdrowotnego - Opis interwencji i komparatora
[Redacted]	- Opis aktualnej praktyki klinicznej - Opis obciążenia chorobą i niezaspokojonej potrzeby leczniczej - Opis spodziewanych efektów zdrowotnych
[Redacted]	- Wyszukiwanie i opis wytycznych - Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Medison Pharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny	13
3.1. Populacja docelowa	13
3.2. Definicja i klasyfikacja	13
3.3. Etiologia i patogeneza	15
3.4. Rozpoznawanie.....	17
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	22
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	22
3.5.2. Rokowanie i powikłania	28
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	28
3.6. Epidemiologia	29
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	31
3.7.1. Wytyczne kliniczne.....	31
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	42
3.7.3. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba lecznicza	44
4. Interwencja – lumazyran	51
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania lumazyranu	55

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	55
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	61
5. Komparator	63
5.1. ECM.....	65
6. Efekty zdrowotne.....	68
7. Rodzaj i jakość dowodów	71
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	72
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	75
8. Spis tabel	76
9. Spis rysunków	77
10. Bibliografia.....	78

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AGT	aminotransferaza alaninowo-glioksyłanowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. All Wales Medicines Strategy Group – walijska agencja oceny technologii medycznych
CADTH	ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DAO	oksydaza D-aminokwasowa
EAN	ang. European Article Number – Europejski Kod Towarowy
ECM	ang. established clinical management – ustalone postępowanie kliniczne
eGFR	ang. estimated glomerular filtration rate – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
FDA	ang. Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
G-BA	niem. Gemeinsamer Bundesausschuss – Wspólna Komisja Federalna
GGN	górna granica normy
GHPR	GHPR – reduktaza glioksyłanowa i hydroksypirogronianowa
GO	ang. glycolate oxidase – oksydaza glikolanowa
HAS	fr. Haute Autorité de Santé – francuska agencja oceny technologii medycznych
HRQoL	ang. Health-Related Quality of Life – jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ang. health technology assessment – ocena technologii medycznych
ICD	ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
KDIGO	ang. Kidney Disease: Improving Global Outcomes – poprawa globalnych wyników w chorobach nerek
KGQOL	ang. The Kidney Disease Quality of Life – kwestionariusz jakości życia w chorobie nerek
KHI	ang. Kidney Health Initiative – Inicjatywa na rzecz Zdrowia Nerek
LDH	ang. lactate dehydrogenase – dehydrogenaza mleczanowa
LDHA	ang. L-lactate dehydrogenase A – dehydrogenaza L-mleczanowa A
LUM	lumazyran
mRNA	ang. messenger ribonucleic acid – informacyjny kwas rybonukleinowy
MZ	Minister Zdrowia
NICE	ang. National Institute for Health and Care Excellence – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
OHF	ang. Oxalosis and Hyperoxaluria Foundation – Fundacja na Rzecz Oksalozy i Hiperoksalurii

Skrót	Rozwinięcie
PChN	przewlekła choroba nerek
PH1	ang. primary hyperoxaluria type 1 – pierwotna hiperoksaluria typu 1
POx	ang. plasma oxalate – stężenie szczawianów w osoczu
RCT	ang. randomized controlled trial – badanie randomizowane z grupą kontrolną
RNA	ang. ribonucleic acid – kwas rybonukleinowy
siRNA	ang. small interfering ribonucleic acid – mały interferujący kwas rybonukleinowy
UOx	ang. urine oxalate – stężenia szczawianów w moczu

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych.

Problem zdrowotny

Pierwotna hiperoksaluria typu 1 (PH1) to ciężka choroba, spowodowana mutacjami genu *AGXT*. Mutacje te prowadzą do niedoboru wątrobowego enzymu peroksysomalnego, aminotransferazy alanino-glioksyłanowej (AGT), który odpowiada za katalizowanie transaminacji glioksyłanu do glicyny. Niedobór AGT prowadzi do gromadzenia się glioksyłanu, który następnie przekształcany jest w toksyczny dla organizmu szczawian. Nadmierna produkcja szczawianu prowadzi do jego odkładania się w nerkach oraz innych narządach, co prowadzi do postępujących zaburzeń czynności nerek i uszkodzenia innych narządów.

Choroba charakteryzuje się potencjalnie śmiertelnymi objawami, w tym nawracającymi złogami, nefrokalcynozą i postępującą niewydolnością nerek, prowadzącą do schyłkowej niewydolności nerek. Objawy te negatywnie wpływają na codzienne funkcjonowanie chorych i jakość życia związaną ze zdrowiem. Wraz z postępem choroby dochodzi również do systemowego odkładania się kryształów szczawianu, co może prowadzić do poważnych uszkodzeń wielu narządów i stanowić zagrożenie dla życia chorego. U niektórych chorych w konsekwencji tego procesu może dojść do rozwoju niepełnosprawności oraz innych ciężkich schorzeń. Choroba jest szczególnie niebezpieczna dla dzieci, których narządy są w trakcie rozwoju.

Warto podkreślić, że chorzy z PH1 są znacznie obciążeni częstymi objawowymi złogami nerkowymi z towarzyszącymi hospitalizacjami i procedurami usuwania złogów oraz intensywnymi dializami w przypadku niewydolności nerek.

Aktualne postępowanie medyczne i niezaspokojona potrzeba medyczna

Celem leczenia PH1 jest normalizacja stężenia szczawianu, a leczenie koncentruje się na środkach, które przynajmniej częściowo obniżają to stężenie. Brak odpowiednich opcji leczenia w celu zmniejszenia nadprodukcji szczawianów prowadzi do dużego wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej i naraża chorych na ryzyko zdarzeń potencjalnie zagrażających życiu.

Przed wprowadzeniem lumazyranu do praktyki klinicznej opcje postępowania koncentrowały się na obniżeniu stężenia szczawianów przy zastosowaniu hiperhydratacji, witaminy B₆, cytrynianów, wapnia i magnezu. Opcje te u większości chorych nie prowadzą jednak do uzyskania satysfakcjonujących efektów zdrowotnych.

Produkt leczniczy Oxlumo® w marcu 2022 roku został objęty refundacją w ramach Programu lekowego B.129.FM jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności. Zgodnie z przepisami, ze względu na niekompletność danych klinicznych po 2 latach, okres refundacji został automatycznie przedłużony o kolejne 2 lata.

W związku z upływem okresu przedłużonej decyzji refundacyjnej oraz brakiem możliwości jej ponownego automatycznego przedłużenia, zasadna jest zatem kontynuacja finansowania terapii w ramach Programu lekowego, celem zapewnienia ciągłości leczenia. Zapisy wnioskowanego Programu lekowego zostały równocześnie rozszerzone względem zapisów obowiązujących

[redacted]. Istnieją dowody naukowe potwierdzające skuteczność lumazyranu również w tej grupie chorych. Obecne kryteria Programu lekowego wykluczają jednak tę populację, co prowadzi do nierównego dostępu do skutecznej terapii. Proponowane rozszerzenie kryteriów jest zatem zasadne, co potwierdzają również opinie ekspertów klinicznych, a także opinie wydane przez Radę Przejrzystości i Prezesa Agencji.

Interwencja

Lumazyran to dwuniciowy mały interferujący kwas rybonukleinowy, który obniża poziom oksydazy glikolanej (GO) w wyniku działania ukierunkowanego molekularnie na mRNA powstałe w wyniku transkrypcji genu kodującego oksydazę hydroksykwosów 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 chorych z PH1. Ponieważ GO w szlaku enzymatycznym znajduje się przed AGT, której niedobór wywołuje PH1, mechanizm działania lumazyranu jest niezależny od pierwotnej mutacji genu AGXT.

Warto zwrócić uwagę, że produkt leczniczy Oxlumo® uzyskał pozytywną ocenę kliniczną, a jego finansowanie w populacji obejmującej chorych na PH1 we wszystkich grupach wiekowych zostało zarekomendowane przez agencje australijską, brytyjską, kanadyjską oraz francuską. Co istotne, żadna z Agencji nie zawężyła wskazania do chorych z przewlekłą

chorobą nerek w stadium I-III (eGFR >30 ml/min/1,73m²), tym samym należy uznać za zasadne rozszerzenie zapisów dedykowanego Programu lekowego B.129.FM i objęcie finansowaniem ze środków publicznych w Polsce również populacji z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV-V (eGFR <30 ml/min/1,73m²). W rekomendacjach szczególną uwagę zwrócono na wysoką niezaspokojoną potrzebę kliniczną w leczeniu PH1. Obecne leczenie wspomagające PH1, obejmujące intensywne dializy, regularne przyjmowanie leków oraz restrykcyjne zasady dotyczące nawodnienia i diety, stanowi znaczne obciążenie dla chorych – szczególnie dla małych dzieci – oraz ich opiekunów.

Lumazyran niewątpliwie stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych na PH1 polegającą na uzyskaniu dostępu chorych do skutecznej terapii istotnie obniżającej stężenie szczawianów i tym samym zapobiegającej postępowi choroby związanemu z pogorszeniem funkcjonowania nie tylko nerek, ale i innych układów i narządów, co w konsekwencji ma odzwierciedlenie w poprawie jakości życia chorych.

W ramach Analizy Problemu Decyzyjnego zdefiniowano poniższe kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka).

POPULACJA

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Oxlumo®* populację docelową dla lumazyranu stanowią chorzy z pierwotną hiperoksalurią typu 1 we wszystkich grupach wiekowych.

Populacja docelowa została doprecyzowana względem wskazania rejestracyjnego zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.129.FM.

Przedmiotem wniosku jest kontynuacja finansowania produktu leczniczego Oxlumo® (lumazyranu, LUM) w ramach wnioskowanego Programu lekowego B.129.FM „Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)”.

Zapisy wnioskowanego Programu lekowego zostały uzgodnione na etapie weryfikacji zgodności względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. oraz rozszerzone względem obecnie obowiązujących.

Do leczenia w ramach wnioskowanego Programu lekowego B.129.FM kwalifikować się będą chorzy z PH1 (potwierdzoną badaniem molekularnym) i

Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

INTERWENCJA

Oxlumo® (lumazyran) w postaci roztworu do wstrzykiwań

Zalecana dawka LUM obejmuje dawki nasycające podawane raz w miesiącu przez 3 miesiące (3 dawki), a następnie dawki podtrzymujące rozpoczynając miesiąc po podaniu ostatniej dawki nasycającej. Dawkę ustala się w oparciu o masę ciała chorego.

Ze względu na charakter choroby, u chorych z PH1 dodatkowo stosowane jest leczenie wspomagające, tj. leczenie objawowe odpowiednie dla stanu klinicznego poszczególnych chorych, w tym dieta uboga w szczawiany, zwiększone spożycie płynów i stosowanie inhibitorów krystalizacji, a także pirydoksyna (druga obok LUM zalecana przez europejskie wytyczne kliniczne opcja terapeutyczna).

KOMPARATOR

Biorąc pod uwagę praktykę kliniczną w Polsce oraz informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu, jako potencjalny komparator dla ocenianej interwencji wskazano: **ECM (ustalone postępowanie kliniczne)**.

Obecnie dla leczenia przyczynowego z zastosowaniem lumazyranu w Polsce brak jest alternatywnej technologii medycznej. Zasadne jest zatem wyznaczenie jako komparatora dla LUM naturalnego przebiegu choroby, w którym stosowane będzie wyłącznie leczenie objawowe odpowiednie dla stanu klinicznego poszczególnych chorych na PH1. Równocześnie należy mieć na uwadze:

- zapisy najnowszych europejskich wytycznych klinicznych, w których jako drugą zalecaną w leczeniu PH1 opcję wskazują **pirydoksynę** [siła rekomendacji: silne zalecenie];
- opinie polskich ekspertów klinicznych, którzy jako aktualnie stosowane technologie medyczne wskazali **pirydoksynę (witaminę B6)** oraz niedostępny w Polsce nedosiran;
- ocenę Agencji NICE, w której podkreślono, że przed wprowadzeniem lumazyranu, ECM koncentrowało się na działaniach wspomagających, takich jak dieta uboga w szczawiany, zwiększone spożycie płynów i stosowanie inhibitorów krystalizacji, które jednak nie spowalniają postępu choroby oraz suplementacja **pirydoksyną (witaminą B6)**, która wykazała pewną skuteczność u części chorych.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz fakt, że działania wspomagające takie jak dieta uboga w szczawiany, zwiększone spożycie płynów i stosowanie inhibitorów krystalizacji stanowi nieodłączny element terapii u chorych z PH1 a także, że żadna z tych opcji nie jest objęta refundacją i nie wpływa na koszty ponoszone przez NFZ, **jako terapię reprezentującą ECM przyjęto pirydoksynę**.

EFEKTY ZDROWOTNE

W ramach Analizy klinicznej raportowane punkty końcowe dotyczą ocenianej jednostki chorobowej jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Uwzględniając powyższe, analizowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

KIERUNKI ANALIZ

W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji. W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie te z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczbie.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Oxlumo® (lumazyran) stosowanego w leczeniu chorych z pierwotną hiperoksalurią typu 1 (PH1) we wszystkich grupach wiekowych jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

Przedmiotem wniosku jest kontynuacja finansowania produktu leczniczego Oxlumo® (lumazyran) w populacji zdefiniowanej zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.129.FM¹.

Kryteria włączenia do wnioskowanego Programu lekowego B.129.FM zostały rozszerzone względem kryteriów określonych w obecnie obowiązującym programie [REDACTED]

[REDACTED]

¹ Zapisy zostały uzgodnione na etapie weryfikacji zgodności względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Oxlumo® jest wskazany do stosowania w leczeniu chorych z pierwotną hiperoksalurią typu 1 we wszystkich grupach wiekowych [ChPL Oxlumo®].

Populacja docelowa została doprecyzowana względem wskazania rejestracyjnego zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.129.FM.

Przedmiotem wniosku jest kontynuacja finansowania produktu leczniczego Oxlumo® (lumazyranu, LUM) w ramach wnioskowanego Programu lekowego B.129.FM „*Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)*”. Zapisy wnioskowanego Programu lekowego zostały rozszerzone względem obecnie obowiązujących².

3.2. Definicja i klasyfikacja

Pierwotna hiperoksaluria (PH) to grupa rzadkich, genetycznych zaburzeń metabolizmu szczawianu, obejmująca w zależności od występującej mutacji 3 główne podtypy choroby:

- pierwotną hiperoksalurię typu 1 (PH1), która stanowi przedmiot niniejszego opracowania – występuje najczęściej a jej przebieg jest najcięższy;
- pierwotną hiperoksalurię typu 2 (PH2);
- pierwotną hiperoksalurię typu 3 (PH3) [Fargue 2022, Michael 2024].

Pierwotna hiperoksaluria typu 1 w klasyfikacji ICD 10 określona jest kodem E74.8 [Klasyfikacja ICD-10], natomiast w klasyfikacji ICD-11 kodem 5C51.20 [Klasyfikacja ICD-11].

Pierwotna hiperoksaluria typu 1 to postępujące i potencjalnie zagrażające życiu zaburzenie genetyczne, w którym dochodzi do akumulacji szczawianów w wyniku spadku eGFR, co prowadzi do poważnych objawów choroby, w tym nawracającej kamicy nerkowej,

² Zaktualizowano w związku z uwagami zawartymi w piśmie DIPOTM.423.1.3.2025.4.AS oraz zmianami we wnioskowanym Programie lekowym, wprowadzonymi na etapie uzgadniania zapisów. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.7.2.

nefrokalcynozy z przewlekłym odkładaniem się soli wapnia w nerkach, postępującej niewydolności nerek oraz układowej oksalozy z odkładaniem się toksycznych kryształów szczawianów w wielu narządach, jednocześnie powodując ich uszkodzenie w zaawansowanych stadiach choroby [Cochat 2013, Fargue 2022].

Zwiększone stężenie szczawianów w moczu koreluje z szybszą progresją do niewydolności nerek. Należy podkreślić, że progresja do niewydolności nerek skutkuje znaczną zachorowalnością i śmiertelnością, ale tempo tego procesu jest zmienne [Cochat 2013, Fargue 2022, Milliner 2020, Milliner 2024, Sas 2019].

Ze względu na przebieg wyróżnia się następujące typy PH1:

- choroba o wczesnym początku w wieku dziecięcym, która objawia się wapnicą nerek i szybko postępuje do niewydolności nerek, co jest spowodowane niedojrzałością układu moczowego (zwiększone obciążenie szczawianami i niedojrzały współczynnik filtracji kłębuszkowej);
- PH objawiająca się w wieku dojrzewania lub u młodych dorosłych z nawracającymi złogami nerkowymi, powodując szybkie pogorszenie funkcji nerek;
- PH o późnym początku, objawiająca się u chorych dorosłych sporadyczną kolką nerkową, a w niektórych przypadkach schyłkową niewydolnością nerek [AOTMiT 2021].

Aktualnie nie istnieje specyficzna dla PH1 skala klasyfikacji ciężkości choroby. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi leczenia PH1 najczęściej nasilenie objawów choroby oraz sposób postępowania ustala się na podstawie stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek [NDT 2012, Milliner 2024].

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację nasilenia przewlekłej choroby nerek (PChN) według KDIGO.

Tabela 1.
Definicje stadiów PChN na podstawie wytycznych KDIGO

Stopień PChN	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Opis kategorii eGFR
1	≥90	Normalny/wysoki
2	60–89	Lekko obniżony
3a	45–59	Lekko/średnio obniżony
3b	30–44	Średnio/poważnie obniżony

Stopień PChN	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Opis kategorii eGFR
4	15–29	Poważnie obniżony
5 (schyłkowa niewydolność nerek)	<15	Niewydolność nerek

Źródło: Opracowanie własne na podstawie KDIGO 2021

Aktualnie nie istnieje również klasyfikacja dotycząca stężeń szczawianów w moczu i osoczu, które odpowiadałyby ciężkości PChN/oksalozy układowej. W badaniach podejmowane są próby przełożenia stężeń szczawianów na określone stadia PChN [Milliner 2020].

Obecnie wiadomo, że podwyższone stężenie szczawianów w osoczu (POx) wiąże się ze zwiększonym ogólnoustrojowym odkładaniem szczawianów oraz PChN o cięższym przebiegu [Milliner 2021, Pfau 2020]. Gdy stężenie POx zaczyna wzrastać, spada stężenie szczawianów w moczu [Pfau 2020]. W badaniu *Shah 2020* podjęto próbę ustalenia powiązania POx z eGFR. W czasie 3 miesięcy trwania badania, przeanalizowano łącznie 369 pomiarów szczawianów w osoczu i pomiarów laboratoryjnych eGFR pochodzących od 59 chorych. Wyniki przeprowadzonego badania wskazują, że u chorych z podwyższonym stężeniem POx, eGFR jest istotnie statystycznie niższy (eGFR uległ zmniejszeniu o 1,27 ml/min/1,73m² na każdy 1 μmol wzrost stężenia szczawianów w osoczu, p<0,001) [Shah 2020].

3.3. Etiologia i patogeneza

Pierwotna hiperoksaluria typu 1 jest spowodowana niedoborem specyficznego dla wątroby peroksysomalnego enzymu aminotransferazy alaninowo-glioksyłanowej (AGT), który katalizuje transaminację glioksyłanu do glicyny [Fargue 2022].

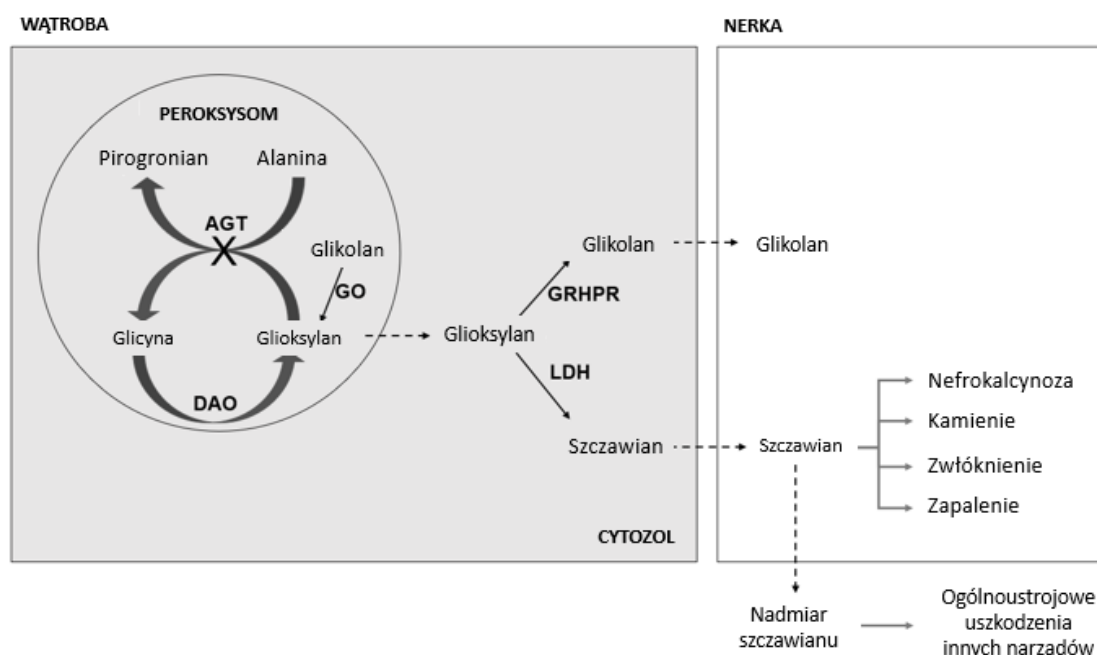
Niedobór AGT wynika z patogennych mutacji genu AGXT, kodującego ten enzym. [Danpure 2006]. Zidentyfikowano ponad 190 mutacji genu AGXT powodujących PH1. W PH1 utrata aktywności enzymu AGT powoduje zmniejszenie konwersji glioksyłanu do glicyny w wątrobie. Skutkuje to trawieniem niezmienionego glioksyłanu do cytozolu, gdzie ulega on przekształceniu w szczawian [Danpure 2006, Wang 2016]. Szczawian ze względu na to, że jest dianionem, łatwo wiąże się z jonami metali, w tym z wapniem, co prowadzi do tworzenia nierozpuszczalnych osadów [Belostotsky 2021, Fargue 2022, Massey 2003, PubChem 2025].

Najczęściej występującą mutacją genu AGXT jest p.Gly170Arg (G170R), która odpowiada za ok. 30% zmutowanych alleli AGXT i powoduje nieprawidłową lokalizację enzymu AGT

w mitochondriach hepatocytów, gdzie nie jest możliwe prawidłowe przekształcanie glioksyланu [Fargue 2009, Hopp 2015, Nagara 2013].

Na poniższym rysunku przedstawiono szlaki metaboliczne zaangażowane w patofizjologię PH1.

Rysunek 1.
Szlaki metaboliczne zaangażowane w patofizjologię PH1



AGT – aminotransferaza alaninowo-glioksyłanowa, DAO – oksydaza D-aminokwasowa, GO – oksydaza gliokolanowa, GRHPR – reduktaza glioksyłanowa i hydroksypirogronianowa, LDH – dehydrogenaza młeczianowa

Źródło: opracowanie własne na podstawie Danpure 2006, Coe 2005, Mulay 2013

Podstawową cechą PH1 jest wątrobowa nadprodukcja szczawianu, który następnie ulega wydalaniu przez nerki [Cochat 2013]. Jednak podczas przejścia przez nerki szczawian wiąże się z wapniem, tworząc toksyczne kryształy szczawianu wapnia, które wywołają znaczną odpowiedź zapalną związaną z uszkodzeniem tkanek [Cochat 2013, Mulay 2013, Tang 2014, Tang 2015].

Przewlekłe odkładanie się soli wapnia w nerkach – nefrokalcynoza, prowadzi do postępującej utraty funkcji nerek oraz może powodować ostre uszkodzenie nerek [Cochat 2013, Tang 2015]. Nagromadzone szczawiany mogą również agregować w złoży, powodując ostre uszkodzenie nerek i utrudniając tym samym odpływ moczu [Tang 2014, Tang 2015].

Wraz z odkładaniem się szczawianu postępuje uszkodzenie nerek, klirens nerkowy szczawianu ulega upośledzeniu, w wyniku czego zwiększa się stężenie szczawianu w osoczu, tworząc pętlę sprzężenia zwrotnego. Akumulacja szczawianu wynikająca z pogorszenia funkcji nerek postępuje, prowadząc do ich dalszego uszkodzenia i coraz większego gromadzenia się szczawianów również w narządach innych niż nerki. W wyniku tego procesu uszkodzenia powstają również w innych narządach [Cochat 2013a, Demoulin 2021, Milliner 2020, Shah 2020].

Ze względu na pętlę sprzężenia zwrotnego uważa się, że akumulacja szczawianów i pogorszenie funkcji nerek przyspieszają w miarę postępu choroby, w związku z czym tempo pogorszenia funkcji nerek w PH1 nie jest liniowe [Martin-Higueras 2017]. W naturalnym przebiegu PH1 nagromadzenie szczawianu prowadzi do nieuniknionej progresji do schyłkowej niewydolności nerek z powodu przewlekłej/ostrej utraty funkcji nerek [Bhasin 2015, Hoppe 2009, Tang 2014, Tang 2015].

3.4. Rozpoznawanie

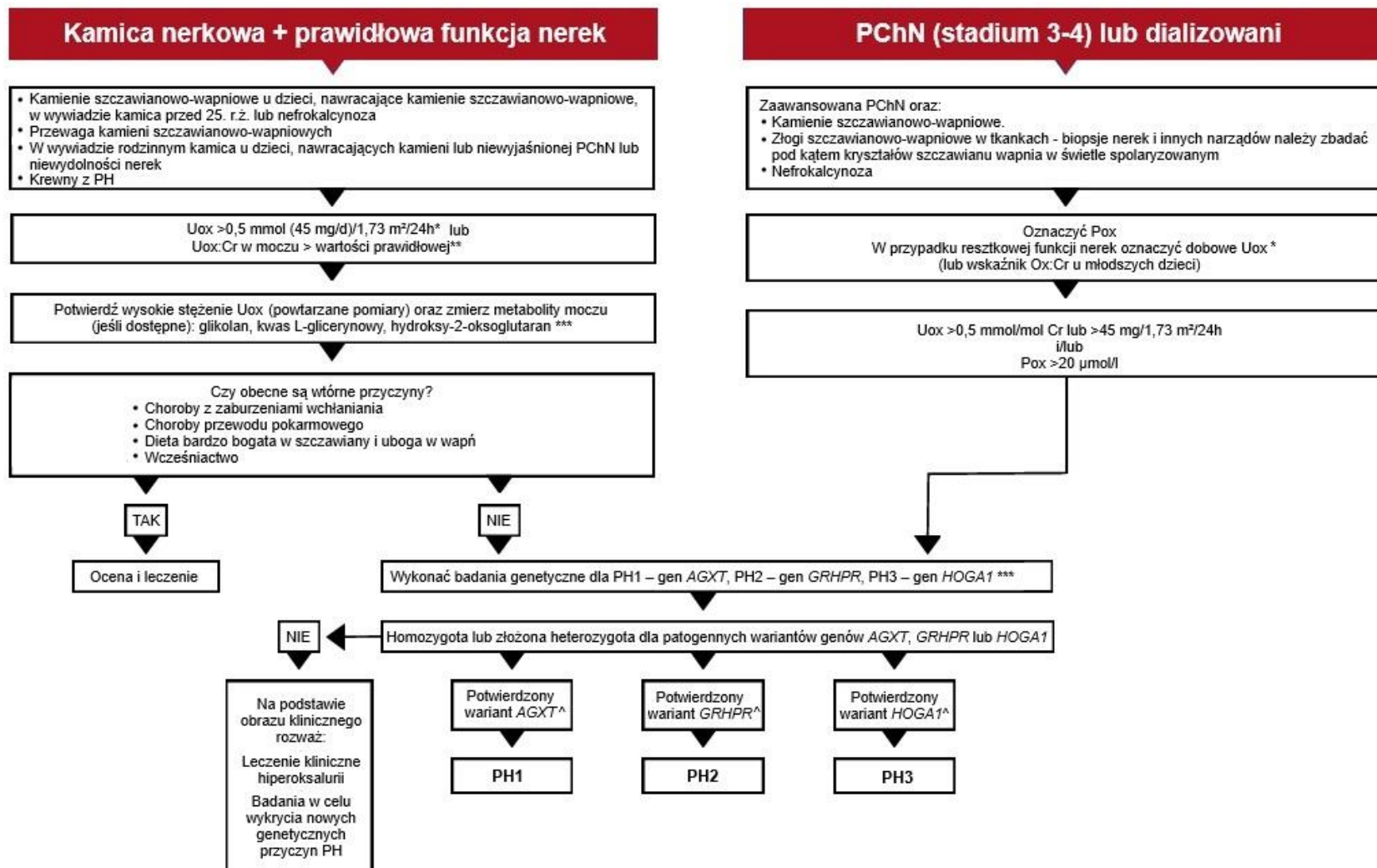
Główną trudnością związaną z rozpoznawaniem PH1 jest mała liczba podejrzeń choroby, co spowodowane jest niską częstością jej występowania oraz niespecyficznymi objawami, takimi jak kamica nerkowa czy upośledzenie czynności nerek [Soliman 2017].

Ze względu na rzadkość występowania PH1, choroba ta może pozostawać nierozpoznana przez wiele lat. W celu rozpoznania choroby wykorzystuje się różne narzędzia diagnostyczne, w tym biochemiczną analizę moczu oraz badania genetyczne. Dodatkowo, zastosowanie strategii działania według najnowszych algorytmów może ułatwić wczesne rozpoznanie choroby [NDT 2012, Milliner 2005, Soliman 2017].

W przypadku nefrokalcynozy, nawracającej kamicy nerkowej u dorosłych oraz jakiegokolwiek kamicy nerkowej u dzieci powinno wykonać się ocenę metaboliczną moczu, np. dobową zbiórkę moczu. Wyniki badań wykazujące nadmierne wydalenie szczawianów mogą wskazywać na hiperoksalurię. Wykonanie następnie badań genetycznych pozwala na potwierdzenie czy hiperoksaluria jest związana z podstawową wadą genetyczną, tj. PH oraz określenie, w którym genie doszło do mutacji (w przypadku PH1 jest to mutacja w genie AGXT) [Cochat 2013].

Na rysunku poniżej przedstawiono schemat postępowania w diagnostyce PH.

Rysunek 2.
Rozpoznanie PH



*korzystaj z laboratoriów posiadających doświadczenie w oznaczaniu Uox i Pox

**stosunek Ox:Cr w przygodnych próbkach moczu znacznie różni się w zależności od wieku. W celu interpretacji należy korzystać z pediatrycznych tabel wartości referencyjnych

***jeśli dostępne, interpretację wyników należy oprzeć na raporcie panelu hiperoksalurii, który zawiera zalecenia dotyczące badań molekularnych:

Wysoki poziom glikolanu może wskazywać na PH1

Wysoki poziom L-glicerynianu może wskazywać na PH2

Wysoki poziom 4-hydroksy-2-oksoglutaranu może wskazywać na PH3

^W przypadku rozpoznania PH lub podejrzenia nowej genetycznej przyczyny choroby, skontaktuj się z OHF. Można uzyskać dostęp do zasobów oraz – sprawdzić kwalifikację do udziału w protokole badawczym lub rejestrze OHF

Źródło: Opracowanie własne na podstawie *OHF 2024*

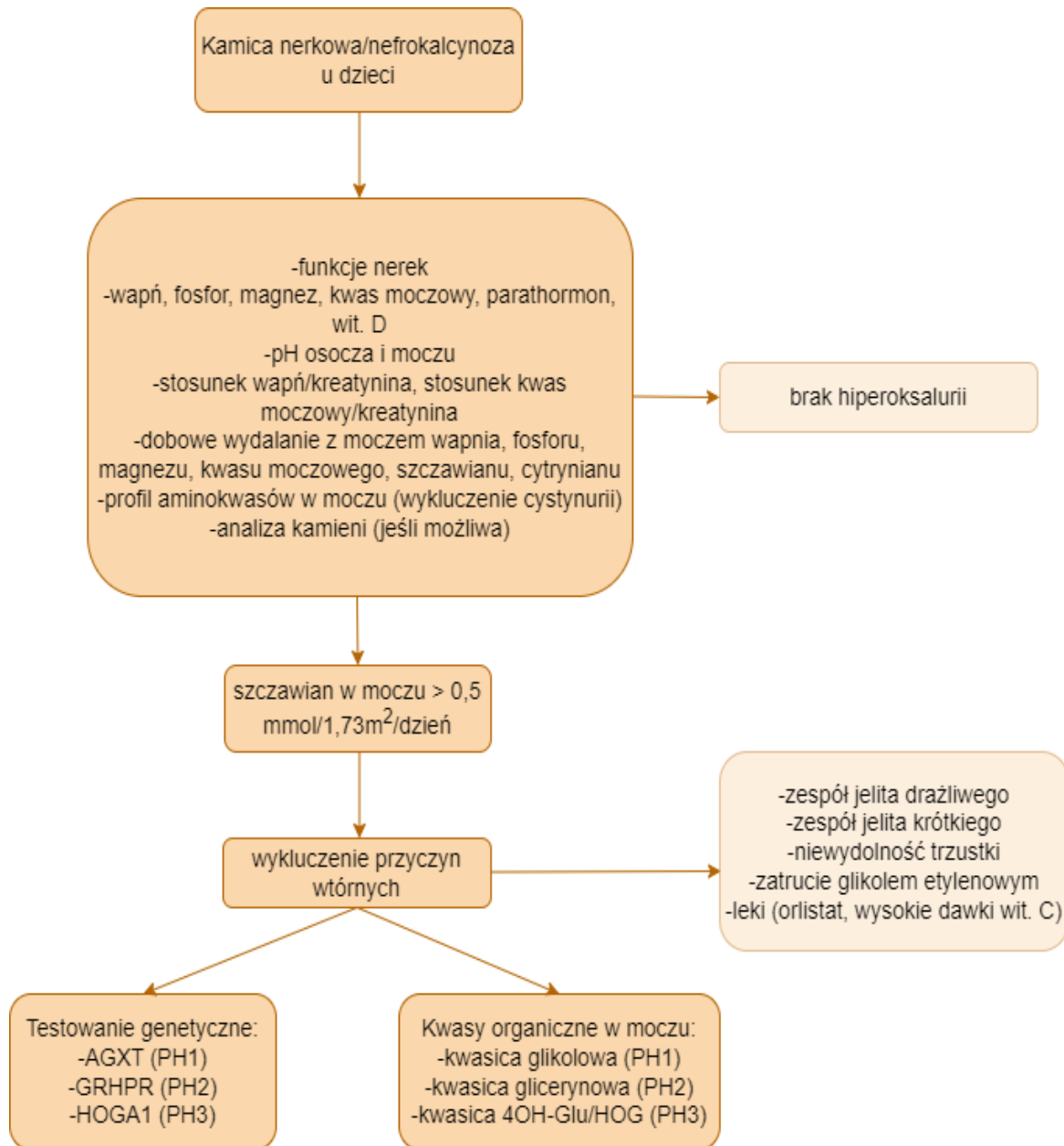
Pierwotna hiperoksaluria typu 1 u części chorych rozpoznawane jest na podstawie badań przesiewowych w związku z przypadkami choroby w rodzinie, które koncentrują się na rodzeństwie osób z potwierdzoną chorobą. Analiza danych z *OxalEurope* wykazała, że większość chorych zdiagnozowanych na podstawie rodzinnych badań przesiewowych przed potwierdzeniem choroby ma nierozpoznane objawy związane z PH1. Jednocześnie spośród zdiagnozowanych chorych 4% stanowili chorzy bezobjawowi [Mandrile 2014].

Ponadto chorzy na PH1 w dowolnym momencie, przed lub po rozpoznaniu choroby, mogą nie wykazywać objawów klinicznych choroby. Dane z *OxalEurope* wskazują, że PH1 jest rozpoznawane dopiero po wystąpieniu schyłkowej niewydolności nerek u 43% chorych z PH1, a wskaźniki schyłkowej niewydolności nerek w momencie rozpoznania wynoszą 29% dla chorych zdiagnozowanych w dzieciństwie i 70% dla chorych zdiagnozowanych w wieku dorosłym [Mandrile 2014].

Warto podkreślić, iż pomimo możliwości braku objawów i oznak PH1, proces chorobowy u chorych na PH1 jest przewlekłe aktywny. Podobnie występująca w PH1 nefrokalcynozą może postępować i powodować subkliniczne uszkodzenia nerek w dłuższych przedziałach czasowych [Mandrile 2014].

Na rysunku poniżej przedstawiono schemat postępowania w diagnostyce PH u dzieci.

Rysunek 3.
Rozpoznanie PH u dzieci



Źródło: Opracowanie własne na podstawie Ben-Shalom 2022

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

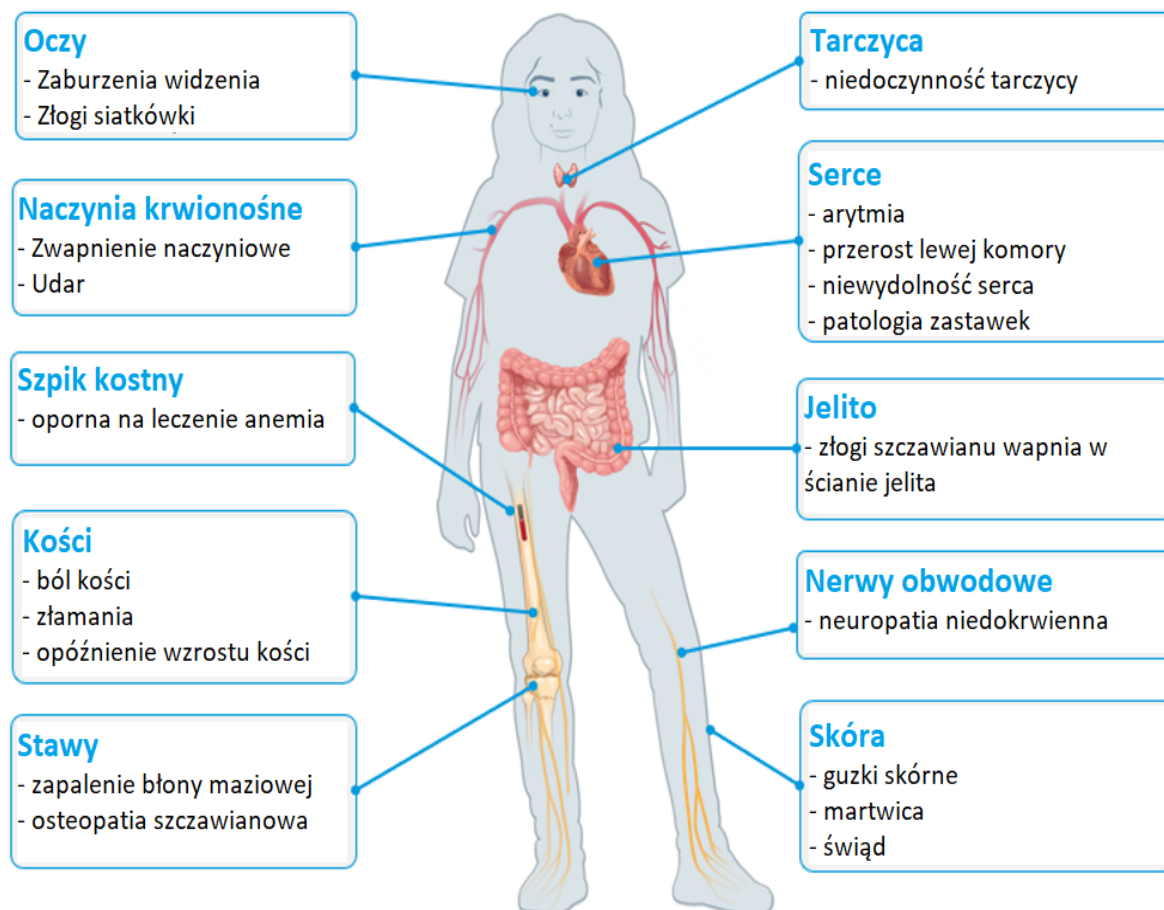
Pierwotna hiperoksaluria typu 1 jako choroba genetyczna występuje od urodzenia, natomiast objawy kliniczne pojawiają się zwykle w dzieciństwie i utrzymują do dorosłości [Harambat 2010, Hoppe 2009].

Przebieg PH1 może znacznie różnić się pomiędzy chorymi, nawet w obrębie rodziny, a progresja choroby może być gwałtowna i nieprzewidywalna [Hoppe 2009, Ben-Shalom 2021].

Nadmiar szczawianu wytwarzanego przez wątrobę powoduje przewlekłe, postępujące uszkodzenie nerek, któremu może towarzyszyć nagle, ostre pogorszenie czynności nerek, ostatecznie prowadzące do schyłkowej niewydolności nerek. Utrata czynności nerek w PH1 naraża chorych na ciężkie i wyniszczające powikłania układowe, które mogą prowadzić do znacznej chorobowości, w tym utraty wzroku, patologicznych złamań kości i niewydolności serca [Ben-Shalom 2015, Bhasin 2015, NDT 2012, Mookadam 2010].

Najczęstsze oznaki i objawy związane z nagromadzeniem się szczawianu w organizmie przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 4.
Najczęściej raportowane oznaki i objawy układowej oksalozy



Źródło: Opracowanie własne na podstawie Ben-Shalom 2015, Bhasin 2015, NDT 2012, Mookadam 2010

Odkładanie się szczawianów w nerkach

Choroba nerek występująca w PH1 ma zarówno ostrą, jak i przewlekłą komponentę. Nagromadzenie kryształów szczawianu w nerkach może powodować bezpośrednie uszkodzenie nerek, tworzenie złogów oraz nefrokalcynozę. Nefrokalcynoza prowadzi do postępującej utraty czynności nerek, a bolesne i potencjalnie wyniszczające złogi nerkowe w wyniku zablokowania odpływu moczu powodują ostrą utratę funkcji nerek. Zaburzenia te prowadzą do schyłkowej niewydolności nerek [Cochat 2013, Hoppe 2009, Milliner 2024, Tang 2014, Tang 2015]. Zgodnie z przyczynową rolą szczawianów, nefrokalcynoza, wydalanie szczawianów z moczem oraz stężenie szczawianów w osoczu są istotnie związane z ryzykiem progresji do schyłkowej niewydolności nerek u chorych z PH1 [Milliner 2021, Shah 2020, Tang 2015, Zhao 2016].

Skutki PH1 są szczególnie dotkliwe u dzieci, u których występuje szybka progresja do schyłkowej niewydolności nerek, co jest wynikiem wczesnego obciążenia szczawianami oraz niedojrzalej funkcji nerek. U osób z wcześniejszym klinicznym początkiem choroby przeżywalność jest znacznie niższa w porównaniu z chorymi, u których kliniczny początek choroby wystąpił później [Bhasin 2015, NDT 2012, Harambat 2010, Harambat 2011, Hulton 2016, Janjua 2011, Milliner 2024].

U chorych z objawami klinicznymi PH1 w wieku niemowlęcym występuje istotnie statystycznie, 6-krotnie wyższe ryzyko progresji choroby do schyłkowej niewydolności nerek w porównaniu z chorymi z późniejszym początkiem klinicznym choroby [Harambat 2010].

Szacuje się, że u ok. 1 na 5 chorych z chorobą o początku w wieku niemowlęcym, choroba ulegnie progresji do schyłkowej niewydolności nerek lub nie dożyją oni 10 r.ż. [Harambat 2010]. Ponadto, niezależnie od wieku, w którym zaobserwowano objawy choroby, wystąpienie objawów klinicznych może być szczególnie niebezpieczne u dzieci (zarówno niemowląt jak i starszych dzieci), ponieważ upośledzenie czynności nerek wiąże się z upośledzeniem wzrostu, deformacjami szkieletu, upośledzeniem funkcji poznawczych, zmniejszeniem sprawności fizycznej i nieprawidłowościami związanymi z funkcją serca. Dodatkowo, dzieci z przewlekłą chorobą nerek są narażone na zaburzenia metabolizmu mineralnego i kostnego, niedokrwistość i nieprawidłowy rozwój serca [Ben-Shalom 2022, Bhasin 2015, Janjua 2011, Wesseling-Perry 2013, Wong 2012].

Mediana czasu od narodzin do wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek wynosi 24 lata (95% CI: 20; 32). W rejestrze *OxalEurope* odnotowano skumulowany czas przeżycia wolnego od schyłkowej niewydolności nerek w zależności od genotypu G170R. Dla chorych w wieku 50 lat, wyniósł on odpowiednio 20% dla heterozygot oraz 7% dla chorych bez allelu G170R [Harambat 2010].

Oksaloza układowa

Wraz z postępem upośledzenia funkcji nerek maleje ich zdolność do pozbywania się dziennego obciążenia szczawianami z organizmu i stężenie nagromadzonych szczawianów wzrasta, a toksyczne kryształy zaczynają odkładać się układowo. Kryształy szczawianów mogą osadzać się w wielu tkankach, w tym w kościach, sercu, skórze, stawach i oczach. Oksaloza układowa powoduje poważne powikłania, które mogą powodować wystąpienie wielu innych zaburzeń oraz prowadzić do niepełnosprawności. Wśród nich należy wskazać utratę wzroku, patologiczne złamania, niewydolność serca, bóle szkieletowe, arytmie serca,

owrzodzenia skóry i neuropatię obwodową [Ben-Shalom 2015, Bhasin 2015, NDT 2012, Hoppe 2009, Mookadam 2010].

Kości i szpik kostny

U chorych z PH1 progresja do oksalozy układowej może spowodować odkładanie się kryształów szczawianu wapnia w kościach. Oksaloza wpływa na metabolizm kości, powodując zmniejszenie ich gęstości mineralnej i upośledzenie mikroarchitektury oraz przyspieszenie dojrzewania kostnego u młodych chorych [Bacchetti 2010].

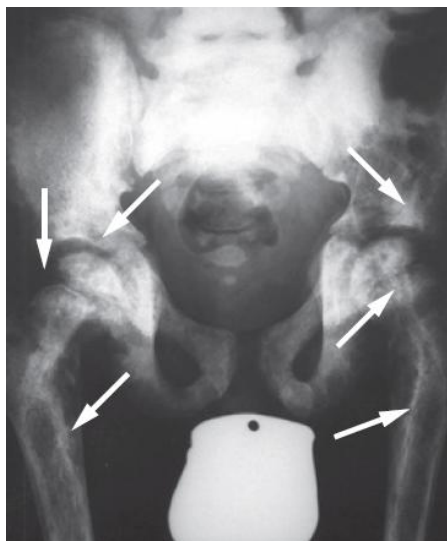
Objawy szkieletowe oksalozy mogą się różnić w zależności od stadium choroby. We wczesnej fazie choroby obserwowane są niespecyficzne zmiany radiologiczne, takie jak osteodystrofia nerek. Natomiast w zaawansowanej chorobie często obecne są zmiany radiologiczne charakterystyczne dla oksalozy i patologiczne złamania, a chorzy odczuwają ból kości [El Hage 2008]. U dzieci z PH1 choroba kości jest zazwyczaj pierwszym objawem układowej oksalozy i może szybko postępować do patologicznych złamań kości długich [Bhasin 2015, Ben-Shalom 2021, Ben-Shalom 2022].

Ponadto, konsekwencją zajęcia kości w PH1 mogą być powikłania hematologiczne. Rozproszone zastępowanie mięszu szpiku kostnego przez kryształy szczawianu wapnia może powodować cytopenię, reakcje leukoerytroblastyczne i oporną na leczenie niedokrwistość [Mykytiv 2018, Nematollahi 2015].

Na poniższym rysunku przedstawiono zaawansowane zmiany osteolityczne u dziecka ze schyłkową niewydolnością nerek.

Rysunek 5.

Zmiany osteolityczne u 7-letniego chłopca ze schyłkową niewydolnością nerek



Źródło: Hoppe 2012

Powikłania sercowe i naczyniowe

Zaburzenia czynności serca w przebiegu PH korelują z pogarszającą się funkcją nerek. Do najczęściej obserwowanych zaburzeń pracy serca należy zwiększenie wskaźnika masy lewej komory, powiększenie lewego przedsionka, nadciśnienie płucne i dysfunkcja rozkurczowa. W niektórych przypadkach mogą również wystąpić zaburzenia w obrębie zastawek serca. Oksaloza obejmująca mięsień sercowy lub układ przewodzący serca może prowadzić do niewydolności serca i zaburzeń rytmu serca zakończonych zgonem [NDT 2012, Mookadam 2010].

Kryształki szczawianu wapnia mogą również osadzać się w ścianach naczyń krwionośnych w skórze, siatkówce, wątrobie i tkance nerwowej. Wynikające z tego powikłania naczyniowe zależą od tego, które naczynia krwionośne zostały dotknięte przez złogi kryształów szczawianu wapnia. Mogą one obejmować zwapnienie naczyń i udar mózgu [Ben-Shalom 2015, Bhasin 2015, NDT 2012].

Skóra

Odkładanie się szczawianów w naczyniach może również powodować objawy skórne, takie jak bolesne guzki skórne, martwicę skóry, zgorzel, zmiany skórne przypominające kalcyfilaksję oraz świąd [NDT 2012].

Rysunek 6.

Zwapnienia skóry u 33-letniej chorej z oksalozą układową



Źródło: Hoppe 2012

Stawy

Układowa oksaloza może prowadzić do zapalenia błony maziowej i osteopatii szczawianowej [Bhasin 2015]. Kryształy szczawianu wapnia mogą kumulować się w kościach, ścięgnach, chrząstkach i tkance maziowej powodując zapalenie stawów, które jest trudne do odróżnienia od innych przyczyn zapalenia stawów. Zapalenie stawów wynikające z odkładania się kryształów szczawianów wapnia jest zazwyczaj symetryczne i obejmuje wiele stawów, a także może mieć charakter ostry lub przewlekły [Lorenz 2013]. Często zajęte stawy obejmują knykcie dłoni, kolan, łokci i kostek [Maldonado 2002].

Oczy

U chorych z PH1 mogą wystąpić poważne zmiany oczne, w tym kryształy w plamce, hiperpigmentacja, zwłóknienia podsiatkówkowe i przewlekły obrzęk siatkówki, co może skutkować znacznym obniżeniem ostrości wzroku [Birtel 2019].

Odkładanie się szczawianów w nabłonku barwnikowym siatkówki może być nieodwracalne, a retinopatię o cięższym nasileniu obserwuje się u chorych z PH1 z wczesnym początkiem schyłkowej niewydolności nerek [Derveaux 2016].

Układ nerwowy

U chorych z PH1 obserwuje się również neuropatię niedokrwienną spowodowaną demielinizacją oraz zwyrodnieniem aksonów, co jest konsekwencją odkładania się kryształów szczawianu również w tkankach nerwowych [NDT 2012, KDIGO 2021].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Wraz ze spadkiem eGFR dochodzi do układowego odkładania się szczawianów, co skutkuje znaczną zachorowalnością i śmiertelnością – śmiertelność w PH1 jest głównie związana ze schyłkową niewydolnością nerek, dializami, przeszczepieniami lub powikłaniami związanymi z układową oksalozą [Hoeven 2012, Sas 2019]. Co istotne, ponad 50% dorosłych chorych w momencie rozpoznania prezentuje niewydolność nerek [Cochat 2012].

U dzieci ze schyłkową niewydolnością nerek spowodowaną innymi schorzeniami wskaźnik 5-letniego przeżycia po leczeniu nerkozastępczym wynosił 92%, w porównaniu z 76% dla chorych z PH, co przekłada się na trzykrotnie wyższe ryzyko zgonu u dializowanych chorych z PH w porównaniu z osobami dializowanymi z powodu innych schorzeń [Bergstralh 2010, Harambat 2012].

Całkowite przeżycie chorych z PH1 zależy od wieku, w którym wystąpią objawy kliniczne choroby (np. wiek niemowlęcy vs okres dojrzewania lub dorosłość) oraz czasu do wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek [Mandrile 2014].

W rejestrze *OxalEurope* odnotowano skumulowane wskaźniki przeżycia chorych z PH1 wynoszące odpowiednio 95%, 93%, 85% i 74% w wieku 5, 10, 30 i 50 lat. Wśród osób, które zmarły w trakcie okresu obserwacji, 25% było w wieku <2,5 r.ż., a mediana wieku w chwili zgonu wynosiła 15,5 roku [Harambat 2010, Mandrile 2014]. Choć w czasie ostatnich 20 lat wskaźniki przeżywalności uległy znacznej poprawie (szczególnie u urodzonych po 2000 roku), ogólna śmiertelność nadal pozostaje wysoka. W retrospektywnym badaniu z wykorzystaniem danych z rejestru *OxalEurope* opublikowanym w 2022 roku prowadzonym w populacji chorych z PH1, u których schyłkowa niewydolność nerek wystąpiła <1 r.ż. spośród 95 włączonych chorych 30% zmarło średnio w wieku 1,4 roku. Do poprawy przeżywalności mogą przyczynić się zarówno ogólne leczenie PH1, jak i zaawansowane techniki transplantacji i dializy [Deesker 2022].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

U chorych z PH1 zalecana jest regularna ocena stężenia szczawianów oraz kreatyniny w surowicy, jako wskaźnika funkcji nerek. Dodatkowo powinno się regularnie wykonywać badanie USG lub inne badanie obrazowe nerek, a także badanie moczu i oftalmoskopowe badanie wzroku. Badania te umożliwiają monitorowanie odkładania się szczawianów oraz innych objawów postępu choroby. U chorych z ciężkimi uszkodzeniami nerek zaleca się

wykonanie dodatkowych badań w celu ustalenia objawów choroby układowej. W tej subpopulacji chorych wykonuje się regularne badania rentgenowskie kości długich, EKG w celu wykrycia zaburzeń przewodzenia, echokardiogram w celu wykrycia kardiomiopatii szczawianowej, a także oznaczenie stężenia hemoglobiny i badanie czynności tarczycy [NDT 2012, Hoppe 2012].

Zgodnie z zapisami obowiązującego Programu Lekowego B.129.FM. „*Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)*” ocena odpowiedzi chorego na leczenie przez lekarza, odbywa się po pierwszych 6 miesiącach. W celu monitorowania leczenia zaleca się wykonywanie badań kontrolnych co 3 miesiące. Zakres badań powinien obejmować:

- pomiar wzrostu (chorych pediatrycznych) i masy ciała;
- ocena laboratoryjna:
 - co najmniej dwukrotną ocenę dobowego wydalania szczawianów z moczem ($\text{mmol} / 1,73 \text{ m}^2 / 24\text{h}$) lub stężenie szczawianów w osoczu;
 - 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;
 - badanie ogólne moczu;
- USG układu moczowego, w przypadku uznania za konieczne przez lekarza prowadzącego.

Skuteczność leczenia weryfikowana jest w oparciu o wymienione kryteria oraz ocenę stanu klinicznego chorego [Program lekowy B.129.FM].

3.6. Epidemiologia

Pierwotna hiperoksaluria typu 1 jest najcięższą oraz najczęściej występującą postacią pierwotnej hiperoksalurii, prowadzącą do schyłkowej niewydolności nerek a także do uszkodzenia innych narządów [Hoppe 2022, Soliman 2022].

PH1 stanowi około 80-85% wszystkich przypadków hiperoksalurii [Hoppe 2022, Orphanet 2025]. Szacowana częstość występowania choroby w Europie to od 1 do 3 na milion mieszkańców i dotyczy ok. 1 na 100 000 żywych urodzeń [Orphanet 2025, Soliman 2022].

Zgodnie z danymi przedstawionymi w Raporcie AOTMiT, częstość występowania PH1 wynosi 0,05 na 10 000 osób i zgodnie z tymi szacunkami w rejonie Europejskiej Wspólnoty Gospodarczej liczba chorych wynosi ok. 2 600 osób [AOTMiT 2021].

Częstość występowania PH1 jest znacznie wyższa w krajach Afryki Północnej i na Bliskim Wschodzie, gdzie powszechne są małżeństwa spokrewnione. Ponadto, w krajach tych choroba prawdopodobnie nie zawsze jest rozpoznawana, dlatego też jej rzeczywiste rozpowszechnienie pozostaje w dużej mierze nieznane [Soliman 2022].

Należy podkreślić, że jedyne dostępne dane epidemiologiczne dotyczące PH1 pochodzą z pojedynczych raportów ośrodków referencyjnych i serii przypadków z niewielką liczbą chorych [Soliman 2022].

Postać niemowlęca PH1 stanowi około 10% przypadków tej jednostki chorobowej w Europie i Ameryce Północnej i często zagraża życiu. PH1 w tym okresie charakteryzuje się szybkim postępem i prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek w czasie pierwszych 3 lat życia u 80% chorych dzieci [Guillaume 2021].

W Polsce, według danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych, w okresie od 01.03.2022 r. do 06.08.2025 r. leczenie lumazyranem otrzymało 8 osób. Szczegółową charakterystykę podano w tabeli poniżej [Raport TLI AOTMiT 2025].

Tabela 2.
Charakterystyka chorych objętych leczeniem lumazyranem w Polsce

Parametr		Liczba osób, N=8
Płeć, n (%)	Kobiety	4 (50,0)
	Mężczyźni	4 (50,0)
Wiek, n (%)	<18 r.ż.	5 (62,5)
	≥18 r.ż.	3 (37,5)
Wiek w momencie kwalifikacji, mediana (zakres) [lata]		12 (1; 25)
Czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia w PL, mediana (zakres) [miesiące]		28,7 (12,43; 164,83)
Masa ciała, mediana (zakres) [kg]		51 (11,4; 62,5)
Wzrost, mediana (zakres) [cm]		155 (80; 174)
eGFR, mediana (zakres) [ml/min/1,73 m ²]		71,8 (49; 118)
Dobowe wydalanie szczawianów z moczem skorygowane o BSA, mediana (zakres) [mmol/1,73 m ² /24h]		1,4 (1,15; 4,43)

Źródło: Raport TLI AOTMiT 2025

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* [BIA Oxlumo®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu PH1 przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie zapisów Programu lekowego „*Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)*”

W rozdziale 3.7.3 omówiono ponadto problem niezaspokojonej potrzeby medycznej.

3.7.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pierwotnej hiperoksalurii. Wyszukanie przeprowadzono dnia 31.10.2025 r.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację opisujące zalecenia dotyczące postępowania w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii.

W celu przedstawienia aktualnych standardów leczenia PH przedstawiono wytyczne opublikowane w 2021 roku lub później. Wytyczne *NDT 2012* zostały uznane za nieaktualne, w związku z czym odstąpiono od ich analizy. Wytyczne uwzględnione w niniejszej analizie wskazano w tabeli poniżej.

Organizacja ³	Rok wydania	Cel
Wytyczne zagraniczne		
EAU	2025 [EAU 2025]	Leczenie kamicy moczowej (w tym postępowanie w pierwotnej hiperoksalurii)
OHF*	2024 [OHF 2024]	Diagnostyka i leczenie pierwotnej hiperoksalurii na wszystkich etapach choroby
ERKNet i OxalEurope	2023 [ERKNet 2023]	Leczenie pierwotnej hiperoksalurii
Wytyczne polskie		
PTU	2021 [PTU 2021]	Leczenie chorób układu moczowo-płciowego u dzieci (w tym pierwotnej hiperoksalurii)

*wytyczne *OHF 2024* stanowią uzupełnienie do wytycznych europejskich *ERKNet 2023*

³ ERKNet – *Europejska Sieć/Projekt Referencyjny ds. Rzadkich Chorób Nerek*, EAU – *Europejskie Towarzystwo Urologiczne*, OHF – *Fundacja ds. oksalozy i hiperoksalurii*, PTU – *Polskie Towarzystwo Urologiczne*

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi europejskimi, głównym celem leczenia PH jest zmniejszenie endogennej produkcji szczawianów [EAU 2025].

Pozostałe wytyczne jako cel leczenia wskazują ponadto:

- wymuszenie obfitej diurezy;
- ograniczenie spożycia szczawianów;
- regularne przyjmowanie wapnia;
- ograniczenie ekspozycji na nefrotoksyny
- przyjmowanie witaminy C [OHF 2024, ERKNet 2023, PTU 2021].

Zgodnie z najnowszymi europejskimi wytycznymi klinicznymi *EAU 2025* w leczeniu chorych z PH1 zaleca się stosowanie:

- **lumazyranu**, w przypadku braku odpowiedzi na pirydoksynę;
- pirydoksyny.

We wszystkich odnalezionych wytycznych wskazano ponadto na możliwość podania chorym cytrynianów zapobiegających krystalizacji oraz magnezu, przy czym opcja ta nie jest rekomendowana u chorych z niewydolnością nerek. Należy jednak zauważyć, że w najnowszych wytycznych *EAU 2025* cytryniany i magnez nie uzyskały rekomendacji do stosowania w leczeniu PH1, a jedynie zostały wymienione wśród opcji zapobiegających krystalizacji szczawianu wapnia.

W wytycznych *OHF 2024* oraz *ERKNet 2023* podkreślono skuteczność nowych terapii opartych na interferencji RNA (RNAi) stosowanych w leczeniu PH1, w tym lumazyranu – będącego przedmiotem niniejszej analizy. Podkreślono, że nowe terapie RNAi mogą potencjalnie znacząco poprawić stan chorych z PH1.

Należy podkreślić, że rejestracja LUM w leczeniu PH1 zbiegła się w czasie z opublikowaniem wytycznych PTU, co tłumaczy brak rekomendacji dotyczących LUM w polskim dokumencie. Wytyczne *PTU 2021* nie są zatem w pełni aktualne, w związku z czym aktualną praktykę kliniczną leczenia PH1 w Polsce stanowi obecnie Program lekowy B.129.FM, w którym LUM został objęty finansowaniem w ramach Funduszu Medycznego.

Zestawienie zaleceń klinicznych dotyczących leczenia PH1 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pierwotnej hiperoksalurii typu 1

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
EAU 2025		Chorzy z PH powinni być kierowani do specjalistycznego ośrodka, ponieważ skuteczne leczenie wymaga doświadczonego, interdyscyplinarnego zespołu. Głównym celem terapeutycznym jest zmniejszenie endogennej produkcji szczawianów. Cel, jakim jest odpowiednie rozcieńczenie moczu osiąga się poprzez dostosowanie ilości przyjmowanych płynów do 3,5-4,0 l/dobę u dorosłych (u dzieci 1,5 l/m² powierzchni ciała) i przestrzeganie schematu okołodobowego nawadniania. Opcje terapeutyczne zapobiegające krystalizacji szczawianu wapnia obejmują: • lumazyran – lek RNAi, nową terapię zmniejszającą syntezę szczawianów w PH typu 1; • hiperdiurezę; • cytryniany alkaliczne; • magnez.
OHF 2024	Zalecenia ogólne	Utrzymanie możliwie najlepszego poziomu GFR: • utrzymanie odpowiedniego przepływu moczu przez dobre nawodnienie; • unikanie odwodnienia; • ograniczenie narażenia na nefrotoksyny. Zarządzanie płynami: • spożycie płynów (doustnie, p.o.): 2-3 litry/m² powierzchni ciała na dobę; • jeśli spożycie płynów p.o. jest utrudnione (np. u niemowląt lub dzieci z opóźnieniem rozwoju), rozważyć założenie gastrostomii (<i>g-tube</i>); • w przypadku wymiotów, biegunki lub ograniczonego przyjmowania płynów – zastosować nawadnianie dożylnie. Dieta: • należy unikać nadmiernego spożycia produktów o wysokiej zawartości szczawianów; • należy utrzymywać zalecane dzienne spożycie wapnia; • należy unikać suplementacji witaminą C w dużych dawkach (prekursor szczawianów).
ERKNet 2023		Rozcieńczanie moczu jest kluczowe w zapobieganiu powstawania złożeń nerkowych ze szczawianu wapnia u chorych z PH; Leczenie zachowawcze należy rozpocząć jak najszybciej u wszystkich chorych z podejrzeniem PH [AAP: B; siła rekomendacji: mocna];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		Zaleca się hiperhydratację (u dorosłych: 3,5-4,0 l płynów/dobę, u dzieci: 2-3 l/m ² powierzchni ciała) u wszystkich chorych z podejrzeniem PH i zachowaną funkcją nerek [AAP: A-B; siła rekomendacji: mocna]. Hiperhydratację należy monitorować za pomocą biomarkerów w moczu [AAP: B; siła rekomendacji: umiarkowana]; Zaleca się stosowanie zbilansowanej diety z ograniczeniem spożycia produktów bogatych w szczawiany [AAP: D; siła rekomendacji: słaba].
PTU 2021		Leczenie hiperoksalurii polega na wymuszeniu obfitej diurezy, ograniczeniu spożycia szczawianów i regularnym przyjmowaniu wapnia.
EAU 2025	Terapia RNAi (lumazyran, nedosiran)	Zaleca się stosowanie lumazyranu w PH1, jeśli brak odpowiedzi na pirydoksynę. Lumazyran może zmniejszyć wydalanie szczawianów z moczem w PH1 [siła rekomendacji: silne zalecenie; poziom dowodów: 1b]. Schemat leczenia lumazyranem: podskórne wstrzyknięcia z dawkowaniem i częstotnością zależnymi od masy ciała i czasu trwania leczenia: • Dawka początkowa (raz w miesiącu przez 3 miesiące): - o masa ciała < 10 kg: 6 mg/kg; - o masa ciała 10–20 kg: 6 mg/kg; - o masa ciała > 20 kg: 3 mg/kg; • Dawka podtrzymująca (od miesiąca po dawkach początkowych): - o masa ciała < 10 kg: 3 mg/kg raz w miesiącu; - o masa ciała 10–20 kg: 6 mg/kg co 3 miesiące; - o masa ciała > 20 kg: 3 mg/kg co 3 miesiące.
OHF 2024		Redukcję produkcji szczawianów w wątrobie można osiągnąć poprzez zastosowanie terapii RNAi, tj. lumazyranu lub nedosiranu. Wybór terapii zależy od doświadczenia klinicznego i dostępności terapii – oba leki wykazały podobną skuteczność w redukcji stężenia szczawianów w moczu; Leczenie należy rozpocząć po genetycznym potwierdzeniu PH1, jeśli chory nie jest w pełni wrażliwy na pirydoksynę; Zaleca się kontynuowanie terapii RNAi jeśli wykazano skuteczność terapii, tj. prawidłowe lub prawie prawidłowe stężenie szczawianów w moczu (UOx) lub redukcja stężenia UOx o ≥30% względem wartości wyjściowej. Terapia powinna być kontynuowana również u chorych z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek lub wymagających dializoterapii, jeśli udokumentowano redukcję stężenia szczawianów w osoczu.
ERKNet 2023		• Nowe terapie oparte na RNAi (LUM, nedosiran) są skuteczne w zmniejszaniu produkcji szczawianów u chorych z PH1. Pojawiające się dane, które wykazują długotrwałą skuteczność kliniczną sugerują, że leki te mogą zrewolucjonizować leczenie PH1;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		<u>Lumazyran jest nowym lekiem RNAi, który wycisza gen kodujący enzym GO, który katalizuje przemianę glikolanu do glioksyalanu. Skuteczność LUM została udowodniona w badaniu RCT;</u> - Nedosiran jest nowym lekiem hamującym produkcję LDHA, która jest niezbędna do cytozolowej konwersji glioksyalanu w szczawian; Nowe terapie RNAi (lumazyran, nedosiran) mogą potencjalnie znacząco poprawić wyniki u chorych z PH1; - U chorych z PH1 należy zawsze rozważyć korzyść ze stosowania leczenia RNAi stosunku do potencjalnego długoterminowego ryzyka [AAP: X; siła rekomendacji: mocna]; <u>Zaleca się rozpoczęcie leczenia za pomocą RNAi w przypadku, gdy:</u> - PH1 jest uwarunkowane genetycznie, u chorych w każdym wieku ORAZ - brak odpowiedzi biochemicznej na pirydoksynę LUB obecna mutacja świadcząca o braku odpowiedzi na pirydoksynę ORAZ - wydalanie szczawianów z moczem >1,5xGGN ORAZ - chorzy wykazują fenotyp kliniczny PH1, charakteryzujący się czynną kamicą nerkową ORAZ/LUB nefrokalcynozą ORAZ/LUB upośledzeniem czynności nerek [AAP: B; siła rekomendacji: mocna]. Terapię u tych chorych należy przerwać po 6 mies., jeśli wydalanie szczawianów z moczem jest > 1,5xGGN lub obniżenie wydalania szczawianów z moczem jest <30%, wystąpiło pogorszenie stanu klinicznego lub udowodniono zdarzenie niepożądane o ciężkim nasileniu*. Jeśli terapia jest kontynuowana, to należy monitorować chorego co 6 mies. i przerwać terapię, jeśli wystąpiło zdarzenie niepożądane o ciężkim nasileniu lub pogorszenie stanu klinicznego związane z leczeniem RNAi*; <u>Leczenie za pomocą RNAi zaleca się również w przypadku, gdy PH1 jest uwarunkowane genetycznie u chorych w każdym wieku z obecną mutacją świadczącą o braku odpowiedzi na pirydoksynę i eGFR <30 ml/min/1,73 m². [AAP: B; siła rekomendacji: mocna];</u> Leczenie należy przerwać po 6 mies., jeśli obniżenie stężenia szczawianów w osoczu < 20%, lub wystąpiło pogorszenie stanu klinicznego lub udowodniono zdarzenie niepożądane o ciężkim nasileniu*. Jeśli terapia jest kontynuowana, to należy monitorować chorego co 6 mies. i przerwać terapię, jeśli obniżenie stężenia szczawianów w osoczu < 20% od wartości wyjściowej, przedyskutować opcje leczenia, jeśli obniżenie stężenia szczawianów w osoczu < 30% od wartości początkowej** # lub wystąpiło zdarzenie niepożądane o ciężkim nasileniu lub pogorszenie stanu klinicznego związane z leczeniem RNAi*; <u>Leczenie za pomocą RNAi należy rozważyć w przypadku, gdy PH1 jest uwarunkowane genetycznie u chorych w każdym wieku z obecną mutacją świadczącą o odpowiedzi na pirydoksynę i eGFR <30 ml/min/1,73 m²</u> Leczenie należy rozważyć na podstawie charakterystyki chorego (niepełna odpowiedź na pirydoksynę, szybko pogarszająca się czynność nerek w przypadku eGFR równego 20-30 ml/min/1,73 m²).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		Leczenie należy przerwać po 6 mies., jeśli obniżenie stężenia szczawianów w osoczu < 20% od wartości wyjściowej** & , lub wystąpiło pogorszenie stanu klinicznego lub udowodniono zdarzenie niepożądane o ciężkim nasileniu*. Jeśli terapia jest kontynuowana, to należy monitorować chorego co 6 mies. i przerwać terapię, jeśli obniżenie stężenia szczawianów w osoczu < 20% od wartości wyjściowej, przedyskutować opcje leczenia, jeśli obniżenie stężenia szczawianów w osoczu <30% od wartości początkowej** & lub wystąpiło zdarzenie niepożądane o ciężkim nasileniu lub pogorszenie stanu klinicznego związane z leczeniem RNAi*; • <u>Leczenie za pomocą RNAi zaleca się również u chorych, u których podejrzewa się PH1 na podstawie stwierdzenia podwyższonego stężenia szczawianów i glikolanów w osoczu oraz ze schyłkową niewydolnością nerek, czekających na genetyczne potwierdzenie choroby [AAP: B; siła rekomendacji: mocna];</u> Zaleca się rozpoczęcie leczenia u tych chorych z comiesięcznym monitorowaniem stężenia szczawianów w osoczu. Leczenie należy przerwać po 6 mies., jeśli obniżenie stężenia szczawianów w osoczu <20% od wartości wyjściowej lub wystąpiło pogorszenie stanu klinicznego lub udowodniono zdarzenie niepożądane o ciężkim nasileniu* lub nie potwierdzono rozpoznania PH genetycznie. • <u>Rozważenie leczenia za pomocą RNAi sugeruje się w przypadku, gdy:</u> - o PH1 jest uwarunkowane genetycznie u chorych w każdym wieku ORAZ - o stwierdzono częściową odpowiedź biochemiczną na pirydoksynę do stężenia szczawianów w moczu >1,5xGGN ORAZ - o chorzy wykazują fenotyp kliniczny PH1, charakteryzujący się czynną kamicą nerkową ORAZ/LUB nefrokalcynozą ORAZ/LUB upośledzeniem czynności nerek (ale eGFR >30 ml/min/1,73 m²) [AAP: B; siła rekomendacji: umiarkowana]; Terapię u tych chorych należy rozpocząć bazując na charakterystyce chorego (niepełna odpowiedź na pirydoksynę, ciężka choroba). Leczenie należy przerwać po 6 mies., jeśli wydalanie szczawianów z moczem jest >1,5xGGN lub obniżenie wydalania szczawianów z moczem jest <30%, lub wystąpiło pogorszenie stanu klinicznego lub udowodniono zdarzenie niepożądane o ciężkim nasileniu*. Jeśli terapia jest kontynuowana, to należy monitorować chorego co 6 mies. i przerwać terapię, jeśli wystąpiło zdarzenie niepożądane o ciężkim nasileniu lub pogorszenie stanu klinicznego związane z leczeniem RNAi*; • <u>Rozważenie leczenia za pomocą RNAi sugeruje się również w przypadku, gdy:</u> - o PH1 jest uwarunkowane genetycznie ORAZ - o potwierdzony biochemicznie brak odpowiedzi na pirydoksynę LUB obecna mutacja świadcząca o braku odpowiedzi na pirydoksynę ORAZ - o wydalanie szczawianu z moczem >1,5xGGN ORAZ - o brak trwającej choroby klinicznej [AAP: C; siła rekomendacji: słaba]; W tej grupie chorych sugeruje się rozważenie leczenia u dorosłych chorych oraz zaleca się rozpoczęcie leczenia u dzieci. Leczenie należy przerwać po 6 mies., jeśli wydalanie szczawianów z moczem jest > 1,5xGGN lub obniżenie wydalania szczawianów z moczem jest < 30% w stosunku do wartości wyjściowej, lub wystąpiło pogorszenie stanu klinicznego lub

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		udowodniono zdarzenie niepożądane o ciężkim nasileniu*. Jeśli terapia jest kontynuowana, to należy monitorować chorego co 6 mies. i przerwać terapię, jeśli wystąpiło zdarzenie niepożądane o ciężkim nasileniu lub pogorszenie stanu klinicznego związane z leczeniem RNAi*; • W przypadku, gdy terapia RNAi nie jest dostępna, sugeruje się przetestowanie innych leków w trakcie badań (np. styrypentol) [AAP: D; siła rekomendacji: słaba]; • Nie zaleca się stosowania leczenia RNAi u chorych z PH, którzy odpowiadają na leczenie pirydoksyną i ze stężeniem szczawianów w moczu w zakresie normy [AAP: C; siła rekomendacji: umiarkowana]; • Decyzja o kontynuacji stosowania leczenia RNAi i innych specyficznych nowych terapii powinna być oparta na powtarzanej co 12 mies. ocenie skuteczności biochemicznej i klinicznej [AAP: X; siła rekomendacji: mocna].
EAU 2025	Pirydoksyna	Zaleca się stosowanie pirydoksyny w PH1. Pirydoksyna może zmniejszyć wydalanie szczawianów z moczem w PH1 [siła rekomendacji: silne zalecenie; poziom dowodów: 3]. U około jednej trzeciej chorych z PH1 terapia pirydoksyną normalizuje lub znacząco zmniejsza wydalanie szczawianów z moczem. Zalecane jest podawanie pirydoksyny w dawce 5-20 mg/kg m.c./dzień na podstawie wydalanego z moczem stężenia szczawianu i tolerancji chorego.
OHF 2024		Redukcję produkcji szczawianów w wątrobie u chorych z PH1 z wariantami wrażliwymi całkowicie lub częściowo można osiągnąć poprzez zastosowanie pirydoksyny (witamina B₆); Dawka początkowa wynosi 5 mg/kg masy ciała na dobę doustnie (maksymalnie 1 g/dobę), u wszystkich chorych z podwyższonym wydalaniem szczawianów w moczu; Leczenie podtrzymujące należy kontynuować u chorych wrażliwych na pirydoksynę z potwierdzoną mutacją PH1. Wrażliwość na pirydoksynę definiuje się jako $\geq 30\%$ redukcja wydalania szczawianu. Jednak należy rozważyć kontynuację leczenia pirydoksyną, jeśli występuje utrzymujący się spadek $\geq 15\%$ stężenia UOx i nie ma objawów toksyczności; Bezterminową kontynuację leczenia (również w przypadku niewydolności nerek) zaleca się jeśli występuje odpowiedź na leczenie i/lub potwierdzono mutację wykazującą wrażliwość na terapię pirydoksyną, ; U chorych z PH1 rozpoznanych po wystąpieniu niewydolności nerek, również należy rozważyć stosowanie pirydoksyny, mimo że ocena skuteczności może być utrudniona.
ERKNet 2023		U wszystkich chorych z PH1 rekomenduje się ocenienie odpowiedzi na leczenie pirydoksyną oraz dostosowanie dawki na podstawie stężenia szczawianów w moczu [AAP: A; siła rekomendacji: mocna]⁴;

⁴ ERKNet 2023: brak dodatkowych korzyści ze stosowania dawek powyżej 5 mg/kg. Pirydoksyna w dużych dawkach jest potencjalnie neurotoksyczna. Sugeruje się podawanie maksymalnie 5 mg/kg i stosowanie wyższych dawek tylko u wybranych chorych ze ścisłym monitorowaniem.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		Pirydoksyna jest skuteczna w obniżaniu wydalania szczawianów z moczem u chorych z PH1.
PTU 2021		Pirydoksyna może być użyteczna w zmniejszaniu stężenia szczawianów w moczu.
EAU 2025	Cytryniany	W wytycznych <i>EAU 2025</i> nie zawarto rekomendacji zalecającej stosowanie cytrynianów. Wskazano jedynie na możliwość podania cytrynianu u chorych z PH1 w dawce 3,25-9,75 g/dobę u dorosłych, 0,1-0,15 mmol/kg/dobę u dzieci.
OHF 2024		Leki hamujące krystalizację szczawianu wapnia w drogach moczowych: cytrynian potasu w dawce 1-2 mEq/kg/dobę u dzieci lub 15-30 mEq/dobę u dorosłych (w dawkach podzielonych 2-3 razy dziennie). Jeśli eGFR <30 ml/min/1,73 m ² należy rozważyć cytrynian sodu lub wodorowęglan sodu.
ERKNet 2023		U chorych z zachowaną funkcją nerek zaleca się doustne stosowanie cytrynianu potasu (0,1-0,15 g/kg m.c.) [AAP: C; siła rekomendacji: umiarkowana].
PTU 2021		Podawanie cytrynianu zwiększa aktywność inhibitorów krystalizacji w moczu [poziom dowodów (LE): 4]
OHF 2024	Dializa	Zaleca się rozpoczęcie dializoterapii w przypadku stężenia szczawianu w osoczu (POx) >30-45 µmol/l oraz wartości eGFR <30 ml/min/1,73 m ² u chorych z PH1 lub eGFR <20 ml/min/1,73 m ² u chorych z PH2 i PH3; W przypadku gdy stężenie POx jest nieznane u chorych z rozpoznaniem lub podejrzeniem PH w stadium CKD 4-5 (szczególnie ze skąpomoczem), należy rozpocząć dializę. Oznaczenie stężenia POx należy wykonać jak najszybciej, najlepiej przed rozpoczęciem dializy lub bezpośrednio przed sesją dializy; U niemowląt z PH1 należy monitorować kreatyninę i stężenie POx co 2 tygodnie - dializę należy rozpocząć, jeśli kreatynina przekracza normy dla wieku oraz odnotowano wzrost stężenia POx >30-45 µmol/l; Celem dializy jest obniżenie stężenia POx i utrzymanie go <30-45 µmol/l przez możliwie najdłuższy czas między sesjami dializ. Preferowana jest hemodializa (przerywana lub nocna) ze względu na lepsze usuwanie szczawianu u chorych nieleczonych RNAi lub niewrażliwych na pirydoksynę Dializa otrzewnowa ogólnie nie jest zalecana jako monoterapia, ale można ją rozważyć wspomagająco z HD, jeśli HD nie wystarcza do osiągnięcia docelowego POx; lub jako monoterapię, w przypadku gdy: • produkcja szczawianu w wątrobie jest dobrze kontrolowana przez pirydoksynę lub RNAi, a stężenie POx <30 µmol/l; • chory ma wystarczającą resztkową funkcję nerek do utrzymania stężenia POx <30 µmol/l; • dializa metodą HD jest niemożliwa do przeprowadzenia.
RKNet 2023		Sugeruje się rozważenie terapii nerkozastępczej zanim rozwinie się niewydolność nerek u chorych z PH1 z dużym ryzykiem oksalozy układowej z powodu wysokiego stężenia szczawianów lub chorób współistniejących [AAP: X; siła rekomendacji: umiarkowana];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		W przypadku braku odpowiedzi na leczenie obniżające stężenie szczawianów lub braku dostępu do takiej terapii zaleca się intensywną hemodializę w dawce dostosowanej do stanu klinicznego chorego, stężenia szczawianów w osoczu oraz stopnia tolerancji u chorego i rodziny [AAP: X; siła rekomendacji: mocna]; Podczas przeprowadzania hemodializy rekomenduje się zastosowanie wysokoprzepływowego dializatora (>1 m² powierzchni kapilarnej na 1 m² BSA) z maksymalnym przepływem krwi (>150-200 cm³/min/m² powierzchni ciała) [AAP: C; siła rekomendacji: umiarkowana]; Zaleca się personalizację schematu dializy na podstawie obrazu klinicznego oksalozy układuowej i stężenia szczawianów w osoczu, dążąc do utrzymania stężenia szczawianów w zakresie wartości występujących u chorych z niewydolnością nerek bez PH [AAP: X; siła rekomendacji: mocna].
OHF 2024	Przeszczepienie	Redukcję produkcji szczawianów w wątrobie można osiągnąć poprzez przeszczepienie wątroby ± nerki u chorych z PH1 i PH2 z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (stadium 4-5); Chorych z PH należy skierować na ocenę kwalifikacji do przeszczepienia już w stadium CKD 3b lub 4, zanim stężenie POx wyniesie >30-45 μmol/l. Wybór między przeszczepieniem wątroby i nerki (CLKT) a przeszczepieniem wyłącznie nerki zależy od: typu PH, dostępności i skuteczności terapii zmniejszającej produkcję szczawianów w wątrobie (pirydoksyna, RNAi) oraz dostępu do terapii po przeszczepieniu; U większości chorych zaleca się szybkie przeprowadzenie przeszczepienia, aby ograniczyć postęp oksalozy; Przed przeszczepieniem należy zoptymalizować usuwanie szczawianu (dializa i/lub leczenie zmniejszające produkcję szczawianu). Przed przeszczepieniem wyłącznie nerki, stężenie POx powinno wynosić <60 μmol/l w przypadku chorych leczonych RNAi, z PH1 wrażliwym na pirydoksynę, z PH2 oraz w przypadku przeszczepu skojarzonego (CLKT) przeszczepu samej nerki; Nefrektomia może być rozważona przed lub w czasie przeszczepienia nerki w celu ochrony przeszczepionego narządu przed odkładaniem się szczawianu; U chorych z PH1 w stadium CKD 4-5 z odpowiedzią całkowitą na pirydoksynę lub leczeniu RNAi można rozważyć przeszczepienie samej nerki. Dawcy z heterozygotyczną mutacją mogą być akceptowani jako dawcy nerki. W przypadku nieskuteczności terapii RNAi lub braku całkowitej odpowiedzi na pirydoksynę chorych na PH1 zaleca się przeszczepienie łączne wątroby i nerki (CLKT) lub przeszczepienie sekwencyjne (SLKT). U chorych z PH2 zwykle przeszczepienie nerki jest wystarczające. W przypadku znacznej oksalozy można rozważyć przeszczepienie wątroby; Brak danych na temat przeszczepienia w populacji chorych z PH3. Zaleca się przeszczepienie samej nerki, do czasu publikacji nowych danych;
ERKNet 2023		Przeszczepienie wątroby spowodowane PH należy zawsze wykonywać z całkowitym usunięciem wątroby [AAP: A; siła rekomendacji: mocna];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		Należy ustalić strategię sekwencyjnego lub jednoczesnego przeszczepienia wątroby i nerki na podstawie obrazu klinicznego i preferencji lekarza [AAP: B; siła rekomendacji: umiarkowana]; Zaleca się przeszczepienie wątroby i nerki u chorych z zaawansowaną PH1 (eGFR <30 ml/min/1,73 m ²), u których nie ma odpowiedzi na pirydoksynę oraz nie mają dostępu do terapii RNAi [AAP: X; siła rekomendacji: mocna]; Izolowane przeszczepienie nerki należy rozważyć u chorych z PH1 ze schyłkową niewydolnością nerek, którzy są homozygotami pod względem mutacji reagujących na pirydoksynę [AAP: B; siła rekomendacji: mocna].
EAU 2025	Inne terapie	W wytycznych <i>EAU 2025</i> nie zawarto rekomendacji zalecającej stosowania cytrynianów. Wskazano jedynie na możliwość podania magnezu u chorych z PH1 w dawce 200-400 mg/dobę, o ile nie stwierdzono niewydolności nerek.
OHF 2024		Leki hamujące krystalizację szczawianu wapnia w drogach moczowych: magnez w postaci tlenku, glukonianu lub węglanu.

* Pogorszenie należy oceniać indywidualnie w kontekście każdego chorego; powtarzające się ataki spowodowane wcześniej istniejącymi złożami nie są kryterium niepowodzenia. Należy brać pod uwagę tylko te zdarzenia niepożądane, które są potencjalnie związane z LUM

** Oceniane u chorych poddawanych dializie lub u chorych przed dializą ze stabilnym eGFR; w innych przypadkach należy przedyskutować

U chorych, którzy nie zostali poddani przeszczepieniu nerki w trakcie terapii. U chorych po przeszczepieniu nerki należy ocenić odpowiedź na terapię RNAi (stężenie szczawianów w osoczu), biorąc pod uwagę oczekiwaną redukcję w stosunku do eGFR i oszacowany nadmiar szczawianów. Wysokie stężenie szczawianów w osoczu po przeszczepieniu nerki może być wynikiem uwalniania szczawianów z kości

& U chorych, którzy nie przeszli przeszczepienia nerki; u chorych po przeszczepieniu nerki należy rozważyć przerwanie leczenia LUM 3 miesiące po przeszczepieniu nerki, jeśli wydalanie szczawianów z moczem jest znormalizowane; powtarzać pomiar stężenia szczawianów w moczu co miesiąc i wznowić LUM, jeśli wydalanie szczawianów z moczem wzrośnie >1xGGN

EAU 2025 (EAU 2025, Phillips 2009)

Siła rekomendacji:

Silne zalecenia zazwyczaj wskazują na wysoką jakość dowodów naukowych i/lub korzystny stosunek korzyści do ryzyka oraz zgodność z preferencjami chorych. Słabe zalecenia zazwyczaj oznaczają dostępność dowodów o niższej jakości i/lub niejednoznaczny bilans korzyści i ryzyka oraz niepewność lub zmienność w preferencjach chorych.

Poziom dowodów:

1a – materiały i dane pochodzące z metaanaliz badań randomizowanych

1b – materiały i dane pochodzące z co najmniej jednej próby randomizowanej

2a – materiały i dane pochodzące z jednego dobrze zaprojektowanego, kontrolowanego badania przeprowadzonego bez randomizacji

2b – materiały i dane pochodzące z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego quasi-eksperymentalnego badania innego typu

3 – materiały i dane pochodzące z dobrze zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych

4 – materiały i dane pochodzące ze sprawozdań komisji ekspertów lub będące opiniami albo opisem praktyki klinicznej doświadczonych, uznanych autorytetów medycznych

OHF 2024 – nie określono poziomu dowodów i siły rekomendacji

ERKNet 2023

Poziom dowodów (AAP):

A – materiały i dane pochodzące z dobrze zaprojektowanych i przeprowadzonych badań klinicznych lub z metaanaliz odpowiedniej populacji (mocna rekomendacja/słaba rekomendacja)

B – materiały i dane pochodzące z badań klinicznych z niewielkimi ograniczeniami; spójne wyniki z wielu badań obserwacyjnych (umiarkowana rekomendacja)

C – materiały i dane pochodzące z pojedynczego/kilku badań obserwacyjnych lub z wielu badań z niespójnymi wynikami lub poważnymi ograniczeniami

D – materiały i dane pochodzące ze sprawozdań komisji ekspertów lub będące opiniami albo opisem praktyki klinicznej doświadczonych, uznanych autorytetów medycznych (słaba rekomendacja/brak rekomendacji)

X – wyjątkowa sytuacja, w której nie można przeprowadzić badań walidacyjnych i wyraźnie przeważa korzyść lub ryzyko (umiarkowana rekomendacja/mocna rekomendacja)

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Praktyka kliniczna leczenia pierwotnej hiperoksalurii typu 1 w Polsce w znacznym stopniu definiowana jest zapisami Programu lekowego B.129.FM „*Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)*”.

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi zapisami Programu lekowego B.129.FM do leczenia LUM chorzy kwalifikowani są w oparciu o ocenę stanu klinicznego:

- potwierdzenie choroby PH1 badaniem molekularnym;
- przewlekła choroba nerek w stadium I-III (eGFR >30 ml/min/1,73 m²);
- średnie dobowe wydalanie szczawianów z moczem $\geq 0,70$ mmol /1,73 m²/24h;
- brak efektywności terapii witaminą B₆ (pirydoksyną) rozumianej jako redukcja dobowego wydalania szczawianów z moczem $\geq 30\%$ w okresie co najmniej 3-miesięcznym;
- pisemna świadoma zgoda chorego na leczenie; w przypadku chorych <18. roku życia – zgoda opiekuna prawnego.

Ponadto, do Programu lekowego kwalifikowani są również chorzy, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do Programu lekowego.

Ocena skuteczności terapii dokonywana jest co 3 miesiące po pierwszych 6 miesiącach leczenia na podstawie kryteriów omówionych w rozdziale 3.5.3 oraz w oparciu o ocenę stanu klinicznego chorego dokonywaną przez Zespół Koordynacyjny.

Aktualny czas leczenia określony jest jako czas do podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z Programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

W tabeli poniżej przedstawiono aktualne kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do Programu lekowego oraz kryteria wykluczenia.

Tabela 4.

Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia oraz kryteria wykluczenia z obowiązującego Programu lekowego

Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do Programu lekowego	Kryteria wykluczenia z Programu lekowego
• eGFR <30 ml/min/1,73 m²; • klinicznie istotne nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT i AST >2×GGN; bilirubina całkowita >1,5×GGN; INR >1,5×GGN); • przeszczepienie nerki lub wątroby; • zakażenie wirusem HIV lub WZW B lub WZW C; • nietolerancja wstrzyknięć podskórnych; • ciąża; • karmienie piersią; • odmowa stosowania antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym; • historia nadużywania alkoholu w czasie ostatnich 12 miesięcy lub niemożność lub niechęć do ograniczenia spożycia alkoholu w trakcie leczenia; • wcześniejsze leczenie LUM (nie dotyczy chorych, którzy byli leczeni LUM w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do Programu lekowego).	• osiągnięcia stadium IV lub V PChN (eGFR <30 ml/min/1,73 m²); • nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT i AST >2×GGN; bilirubina całkowita >1,5×GGN; INR >1,5×GGN); • zakażenie wirusem HIV lub WZW B lub WZW C; • 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; • wystąpienia nadwrażliwości na lek; • ciąża; • karmienie piersią.

Należy zauważyć, że na stronie AOTMiT w październiku 2025 r. opublikowano dokumenty dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w ramach *Programu lekowego B.129.FM leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10:E74.8)* [AOTMiT 182/2025, AOTMiT 183/2025].

Opinie prezentowane we wskazanych dokumentach potwierdzają potrzebę i zasadność rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do Programu Lekowego B.129.FM. Wśród proponowanych zmian kluczowe obejmują możliwość kwalifikacji do leczenia chorych po przeszczepieniu nerki, rezygnację z wymogu badania DNA genu AGXT, a także możliwość czasowego zawieszenia leczenia chorych kobiet z powodu ciąży lub laktacji bez konieczności ponownej pełnej kwalifikacji. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali za zasadne wprowadzenie wskazanych zmian w programie lekowym B.129.FM, gdyż są one zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi i wynikami badań rejestracyjnych, a także uwzględniają opinie ekspertów klinicznych [AOTMiT 182/2025, AOTMiT 183/2025].

W opublikowanych dokumentach przedstawiono ponadto opinie ekspertów klinicznych, którzy podkreślili konieczność objęcia programem również chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV-V (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Rozszerzenie to nie zostało jednak uwzględnione

w opublikowanych dokumentach [AOTMiT 182/2025, AOTMiT 183/2025], [REDACTED]

Przedmiotem niniejszego wniosku jest kontynuacja finansowania LUM w ramach wnioskowanego Programu lekowego B.129.FM. Kryteria włączenia do wnioskowanego Programu lekowego B.129.FM zostały rozszerzone względem kryteriów określonych w obecnie obowiązującym programie [REDACTED]

Proponowane rozszerzenie kryteriów jest zasadne, co potwierdza zarówno opinia wydana przez Radę Przejrzystości i Prezesa Agencji, a także opinie ekspertów klinicznych.

W związku z powyższym do leczenia w ramach wnioskowanego⁵ Programu lekowego B.129.FM kwalifikować się będą chorzy z PH1 (potwierdzoną badaniem molekularnym) i [REDACTED]

Biorąc pod uwagę, że PH1 jest chorobą rzadką, a obecnie w ramach PL B.129.FM leczenie lumazyranem otrzymało 8 osób, należy oczekiwać, że populacja wnioskowana wzrośnie jedynie o kilku chorych. Zgodnie oszacowaniem wielkości populacji przedstawionym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* [REDACTED]

[BIA Oxlumo®].

3.7.3. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba lecznicza

3.7.3.1. Obciążenie chorobą

Pierwotna hiperoksaluria prowadzi do nieodwracalnych uszkodzeń nerek i innych kluczowych narządów. Choroba charakteryzuje się potencjalnie śmiertelnymi objawami, w tym nawracającymi złogami, nefrokalcynozą i postępującą niewydolnością nerek, prowadzącą do schyłkowej niewydolności nerek. Dodatkowo, wraz z postępem choroby dochodzi do

⁵ Zapisy zostały uzgodnione na etapie weryfikacji zgodności względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r.

uszkodzenia wielu narządów w wyniku układowego odkładania się toksycznych kryształów szczawianu. W związku z tym, PH1 jest szczególnie niebezpieczna dla dzieci, których narządy są w trakcie rozwoju. Nagromadzenie szczawianów w przebiegu PH1 u większości chorych prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek spowodowanej ostrą lub przewlekłą utratą funkcji nerek. Natomiast odkładanie szczawianów w kościach może prowadzić do samoistnych złamań kości, a także do uszkodzeń stawów i rdzenia kręgowego [Hoppe 2022, Guillaume 2021, Wang 2021, Ben-Shalom 2022, Bhasin 2015, NDT 2012].

Rozpoznanie PH1 może stanowić znaczne obciążenie dla opiekunów i rodzin chorych, głównie ze względu na wysokie wymagania medyczne oraz związane z nimi trudności finansowe. Znacznym obciążeniem dla opiekunów jest również konieczność utrzymywania ciągłych schematów nawadniania, a w zaawansowanej PH1 wymóg częstych dojazdów na długie sesje dializacyjne [Lawrence 2020]. Ponadto, obciążeniu klinicznemu towarzyszy znaczne wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej. W retrospektywnym badaniu obejmującym chorych z PH1 wykazano, że ogółem 84% chorych wymagało ≥ 1 hospitalizacji, a 82% chorych wymagało ≥ 1 wizyty w nagłych wypadkach związanych z PH1 podczas okresu obserwacji [Wang 2021].

Wpływ PH1 na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) zależy od stopnia zaawansowania choroby [Alfadhel 2012]. Prawidłowe rozpoznanie choroby, będące podstawą do wdrożenia odpowiedniego leczenia jest niestety często opóźnione w czasie [Hoppe 2022]. Wraz z postępującą utratą funkcji nerek jakość życia chorych ulega pogorszeniu, a zaawansowana niewydolność nerek ogranicza funkcjonowanie fizyczne chorego [Ryden 2022]. Chorzy z PH1 doświadczają znacznego obciążenia klinicznego, szczególnie w związku z częstym występowaniem kamicy nerkowej oraz infekcji dróg moczowych. Często zgłaszane objawy obejmują również ból, przewlekłe zmęczenie, osłabienie oraz obecność krwi w moczu, co znacząco wpływa na codzienne funkcjonowanie i komfort życia chorych. Oprócz znacznego obciążenia klinicznego objawy PH1 oraz środki wykorzystywane do kontroli choroby często związane są z występowaniem bólu i innych urazów fizycznych, a jednocześnie zakłócają życie chorych i ich opiekunów. Chorzy na PH1 odczuwają ogólny lęk związany z możliwością progresji choroby, bez względu na to, w jakim stadium choroby się znajdują. Odczuwają strach przed zdarzeniami związanymi ze złogami nerkowymi, przed niewydolnością nerek oraz układową oksalozą oraz ciągły stres z powodu niepewności co do tego, kiedy mogą wystąpić bolesne epizody kamicy czy powikłania [Lawrence 2020, Wang 2021].

Chorzy już we wczesnych stadiach choroby obarczeni są również obawą przed progresją do oksalozy układowej. W zaawansowanym PH1 powoduje ona poważne powikłania, których konsekwencją może być wystąpienie wielu chorób współistniejących i niepełnosprawność, w tym utraty wzroku, patologicznych złamań czy niewydolności serca [Ben-Shalom 2015, Mookadam 2010]. Oksaloza układowa wpływa również istotnie na skórę, szpik kostny, serce i ośrodkowy układ nerwowy, prowadząc do zgonu [Cochat 2013]. Należy podkreślić, że oksaloza układowa jest szczególnie niebezpieczna dla dzieci, upośledzając ich wzrost i uszkadzając kości oraz narządy w trakcie rozwoju [Ben-Shalom 2015]. W retrospektywnym badaniu *Deesker 2022*, spośród 56 przebadanych chorych, u 96% stwierdzono oksalozę układową. Żłogi szczawianów najczęściej występowały w siatkówce, kościach i sercu (odpowiednio u ok. 77%, 61% i 20% chorych). Ponad połowa chorych miała żłogi zarówno w oczach, jak i w kościach. Wśród nich sześciu miało również żłogi w sercu. U 16 chorych żłogi występowały wyłącznie w siatkówce, u 4 wyłącznie w kościach, a u 2 wyłącznie w sercu. Łącznie 8 chorych doznało patologicznych złamań kości długich – wszyscy mieli żłogi w wielu narządach. Ponadto 4 z 5 chorych z wieloma złamaniami było dializowanych przez ponad 5 lat. U jednego chorego sekcja zwłok wykazała żłogi szczawianów w mięśniu sercowym, grasicy, nerkach i szpiku kostnym [Deesker 2022].

Oksaloza wykazuje się również niską przeżywalnością. W badaniu *Deesker 2022*, przeprowadzonym na podstawie danych z *Oxal Europe Registry*, w czasie 10 lat obserwacji zmarło 27 z 89 chorych (30%). Mediana wieku zgonu wynosiła 1,4 roku (IQR: 0,6; 2,0), a czas od rozpoznania do zgonu – 0,8 roku (IQR: 0,2; 1,6). Pięcioletni wskaźnik przeżycia wynosił 69%. Dziewięćciu niemowląt (10%) zmarło przed ukończeniem 1. roku życia z powodu infekcji (n=1), niewydolności serca (n=2) lub z nieznanymi przyczynami (n=6). Przyczyną zgonu u ośmiu chorych były powikłania związane z przeszczepieniem. Spośród chorych urodzonych przed 2000 rokiem zmarło 14 z 26 (54%), natomiast wśród urodzonych w 2000 roku lub później – 13 z 63 (21%) chorych. Nie zauważono związku między stopniem przeżywalności a płcią czy wiekiem w chwili rozpoznania [Deesker 2022].

Konieczność wdrożenia leczenia dializacyjnego stanowi istotne następstwo rozwoju oksalozy. W badaniu retrospektywnym *Deesker 2022*, dane dotyczące rodzaju dializy były dostępne dla 51 chorych z niemowlęcą oksalozą. Większość, ok. 63% chorych, rozpoczęło leczenie dializą otrzewnową (PD), 29% hemodializą (HD), a 8% leczono kombinacją HD i PD. Intensywnej dializy wymagało 29 z 41 chorych, dla których poddano szczegóły dotyczące przebiegu dializy [Deesker 2022].

3.7.3.2. Niezaspokojona potrzeba

Celem leczenia PH1 jest normalizacja stężenia szczawianu poprzez zastosowanie środków, które przynajmniej częściowo obniżają to stężenie. Od wielu lat, ustalonym postępowaniem klinicznym u chorych z zachowaną czynnością nerek była terapia za pomocą hiperhydratacji, witaminy B₆, cytrynianów, wapnia i magnezu. Dla zachowania funkcji nerek kluczowe było natomiast wczesne rozpoznanie i szybkie rozpoczęcie leczenia. Zalecane w wytycznych wymuszanie obfitej diurezy stanowi znaczne obciążenie dla chorych, zwłaszcza dla dzieci, które często nie są w stanie sprostać warunkom leczenia.

Terapia może obejmować inwazyjne metody polegające na wprowadzeniu zgłębnika nosowo-żołądkowego lub gastrostomijnego, co może powodować słabe przestrzeganie przez chorych zaleceń i/lub obniżenie jakości życia. Z kolei leczenie pirydoksyną znajduje zastosowanie jedynie u niewielkiej grupy chorych i charakteryzuje się niskim odsetkiem odpowiedzi na leczenie. Ponadto takie leczenie nie zatrzymuje progresji choroby do schyłkowej niewydolności nerek [Hulton 2021, AOTMiT 2021].

Chorzy z PH1 mogą być znacznie obciążeni częstymi objawowymi złogami nerkowymi z towarzyszącymi hospitalizacjami i procedurami usuwania złogów oraz intensywnymi dializami w przypadku niewydolności nerek [Milliner 2020]. U chorych z pogarszającą się czynnością nerek, regularne harmonogramy dializ (3 razy w tygodniu) stają się często niewystarczające i konieczne jest zastosowanie intensywnego leczenia nerkozastępczego (RRT) 6 razy w tygodniu [AOTMiT 2021]. Ponadto, u chorych z zaawansowaną chorobą nerek stosuje się przeszczepienie wątroby i nerek. Ma to na celu usunięcie defektu metabolicznego oraz przywrócenie czynności nerek, co wiąże się jednak ze znacznym obciążeniem chorego oraz jego rodziny. Terapia RRT i przeszczepienie ze względu na inwazyjny charakter są zarezerwowane tylko dla osób w zaawansowanym stadium choroby, co oznacza schyłkową chorobę nerek oraz przewlekłą chorobę nerek w stadium 4. Dodatkowo należy podkreślić, że chorzy z oksalozą układową i uszkodzeniem narządów, mogą nie zostać uznani za kwalifikujących się do przeszczepienia ze względu na ryzyko zgonu związane z powikłaniami zabiegu [Metry 2021]. Oznacza to, że chorzy z oksalozą układową mogą nie otrzymać przeszczepienia mimo takiej potrzeby. Procedury te narażają również chorych na istotne ryzyko wystąpienia powikłań w czasie operacji, co w konsekwencji może prowadzić do zwiększenia zachorowalności oraz wzrostu wskaźnika śmiertelności. Znaczne obciążenie dla chorych po zabiegu przeszczepienia stanowi konieczność przyjmowania do końca życia leków immunosupresyjnych [Hulton 2021, AOTMiT 2021].

Lumazyran stanowi odpowiedź na pilną niezaspokojoną potrzebę medyczną polegającą na dostępie do skutecznej terapii przyczynowej. Jest pierwszym lekiem zatwierdzonym do stosowania w PH1, który skutecznie obniża stężenie szczawianów w osoczu i w moczu u chorych w każdym wieku. Ponadto, LUM jest jedynym lekiem stosowanym w PH1, którego skuteczność została udowodniona w badaniach RCT [EMA EPAR 2020].

Lek został zatwierdzony przez FDA w dniu 23 listopada 2020 roku w leczeniu chorych z PH1 we wszystkich grupach wiekowych [FDA 2020]. Natomiast przez EMA został zarejestrowany 19 listopada 2020 roku, uzyskując status leku sierocego w marcu 2016 roku [EMA 2020].

Analizowana interwencja wpływa na ograniczenie głównej przyczyny choroby, tj. nadprodukcję szczawianów. Biorąc pod uwagę, że układowa kumulacja szczawianów powoduje znaczną zachorowalność i śmiertelność, należy podkreślić wysoką skuteczność interwencji analizowanej w badaniach klinicznych – u 84% chorych uzyskano prawidłowe lub zbliżone do prawidłowego dobowe stężenie UOx, odnotowano również trwałe zmniejszenie stężenia szczawianów w osoczu. Ponadto skuteczność LUM była zgodna we wszystkich wstępnie określonych podgrupach, w tym w odniesieniu do wieku, początkowego dobowego UOx, eGFR i początkowego stosowania witaminy B₆. Po 6-12 miesiącach leczenia LUM zaobserwowano również mniejszy odsetek zdarzeń związanych z kamicią nerkową. Przez cały okres leczenia w badaniach *ILLUMINATE*, eGFR pozostawał stabilny, co potwierdza skuteczność interwencji w badaniu. Dodatkowo w ramach długookresowych danych nie zgłoszono nowych, niepokojących zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa. Oznacza to, że analizowana interwencja jest nie tylko skuteczna, ale również posiada poznany i akceptowalny profil bezpieczeństwa. Podczas badań nie zaobserwowano istotnych zdarzeń niepożądanych – najczęstszym była reakcja na wstrzyknięcie, która wynika wyłącznie ze sposobu podania leku [EMA EPAR 2020].

3.7.3.3. Podsumowanie

Podsumowując, w populacji chorych z PH1 istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba wynikająca ze:

- znacznego obciążenia chorobą:
 - PH1 to najcięższa postać pierwotnej hiperoksalurii, występująca zarówno u dzieci, jak i dorosłych;
 - rozpoznanie choroby często następuje z opóźnieniem, co utrudnia wdrożenie odpowiedniego leczenia;

-
- choroba prowadzi do nieodwracalnych uszkodzeń nerek i innych narządów, zagrażając życiu chorych;
 - chorzy już we wczesnych stadiach odczuwają lęk przed progresją choroby;
 - nagromadzenie szczawianów prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek oraz uszkodzeń kości, stawów, skóry, serca, ośrodkowego układu nerwowego i innych tkanek, a nawet do zgonu;
 - chorzy często doświadczają zdarzeń związanych z kamicą i zakażeniami dróg moczowych, a także objawów takich jak ból i zmęczenie;
 - PH1 wiąże się z dużym wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej;
 - PH1 stanowi również znaczne obciążenie dla opiekunów i rodzin chorych, ze względu na:
 - wysokie wymagania medyczne;
 - trudności finansowe;
 - konieczność utrzymywania ciągłych schematów nawadniania;
 - częste dojazdy na długie sesje dializacyjne w zaawansowanych stadiach choroby;
 - znaczej niezaspokojonej potrzeby medycznej wynikającej z:
 - ograniczonych możliwości terapeutycznych i trudności w realizacji terapii:
 - leczenie może obejmować metody inwazyjne, co wpływa negatywnie na przestrzeganie zaleceń i jakość życia;
 - wymuszanie obfitej diurezy jest szczególnie obciążające dla dzieci, które często nie są w stanie sprostać wymaganiom leczenia;
 - pirydoksyna wykazuje niski odsetek odpowiedzi na leczenie;
 - terapia RRT i przeszczepienie są zarezerwowane dla chorych w zaawansowanym stadium choroby;
 - chorzy z oksalozą układową mogą nie kwalifikować się do przeszczepienia ze względu na wysokie ryzyko powikłań i zgonu;
 - ryzyka związanego z leczeniem:
 - RRT i przeszczepienie niosą ryzyko powikłań operacyjnych, zwiększonej zachorowalności i śmiertelności;
 - konieczność dożywotniego stosowania leków immunosupresyjnych stanowi dodatkowe obciążenie;
 - większość chorych wymaga hospitalizacji i interwencji związanych z kamicą, co pogarsza jakość życia;
-

- nierówny dostęp do leczenia w Polsce – pomimo funkcjonowania Programu lekowego B.129.FM, część chorych nie kwalifikuje się do terapii zgodnie z aktualnymi zaleceniami, w tym chorzy:
 - z PH1 w stadium IV-V PChN;
 - po przeszczepieniu nerki;
 - z zaawansowaną niewydolnością nerek, mimo spełniania innych kryteriów.

Biorąc pod uwagę przytoczone kwestie LUM stanowi odpowiedź na istniejącą niezaspokojoną potrzebę medyczną, ponieważ:

- jest pierwszą terapią skutecznie obniżającą stężenie szczawianów w osoczu i w moczu u chorych w każdym wieku, a więc działającą na przyczynę objawów PH1;
- jego skuteczność oraz bezpieczeństwo udowodniono zarówno w badaniach RCT, jak rzeczywistej praktyki klinicznej dla krótkiego i dłuższego okresu obserwacji:
 - leczenie LUM prowadziło u 84% chorych do uzyskania prawidłowego lub zbliżonego do prawidłowego dobowego stężenia UOx, odnotowano również trwałe zmniejszenie stężenia szczawianów w osoczu;
 - podczas badań nie zaobserwowano istotnych zdarzeń niepożądanych – najczęstszym była reakcja na wstrzyknięcie, która wynika wyłącznie ze sposobu podania leku. Raportowane zdarzenia miały łagodne nasilenie i zazwyczaj ustępowały bez następstw.

W związku z upływem okresu przedłużonej decyzji refundacyjnej oraz brakiem możliwości jej ponownego automatycznego przedłużenia, zasadna jest zatem kontynuacja finansowania terapii w populacji określonej zapisami Programu lekowego, celem zapewnienia ciągłości leczenia. Jednocześnie zasadne jest rozszerzenie populacji

Istnieją dowody naukowe potwierdzające skuteczność lumazyranu również w tej grupie chorych. Co więcej, wprowadzenie wskazanych zmian w programie lekowym B.129.FM jest zasadne również w opinii Rady Przejrzystości, Prezesa Agencji oraz ekspertów klinicznych, gdyż są one zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi i wynikami badań rejestracyjnych. Rozszerzenie kryteriów włączenia do Programu zapewni równy dostęp do jedynej aktualnie dostępnej i wysoce skutecznej terapii o działaniu przyczynowym, a nie wyłącznie objawowym dla chorych na PH1 we wszystkich grupach wiekowych.

4. Interwencja – lumazyran

Produkt leczniczy Oxlumo® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 19 listopada 2020 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Alnylam Netherlands B.V.

Produkt leczniczy Oxlumo® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych w dawce 189mg/ml (jedna fiołka zawiera 94,5 mg LUM w 0,5 ml).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 5.
Charakterystyka produktu leczniczego Oxlumo®

Kod ATC⁶	<u>Grupa farmakoterapeutyczna:</u> inne leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego i zaburzeniach metabolizmu <u>Kod ATC:</u> A16AX18
Działanie leku	LUM jest dwuniciowym małym interferującym kwasem rybonukleinowym (siRNA, ang. <i>small interfering ribonucleic acid</i>), który obniża poziom oksydazy glikolizacyjnej (GO, ang. <i>glycolate oxidase</i>) w wyniku działania ukierunkowanego molekularnie na informacyjny kwas rybonukleinowy (mRNA) powstały w wyniku transkrypcji genu kodującego oksydazę hydroksykwasy 1 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 chorych z PH1. Ponieważ GO w szlaku enzymatycznym znajduje się przed aminotransferazą alanino-glioksyloową, której niedobór wywołuje PH1, mechanizm działania LUM jest niezależny od pierwotnej mutacji genu AGXT.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Oxlumo® jest wskazany w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 (PH1, ang. <i>primary hyperoxaluria type 1</i>) we wszystkich grupach wiekowych.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka produktu leczniczego Oxlumo® obejmuje dawki nasycające podawane raz w miesiącu przez 3 miesiące (3 dawki), a następnie dawki podtrzymujące rozpoczynając miesiąc po podaniu ostatniej dawki nasycającej. Produkt leczniczy Oxlumo® jest podawany w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Dawkę dla chorego (w mg) i objętość produktu (w ml) odpowiadającą tej dawce należy obliczyć w następujący sposób: - masa ciała chorego [kg] × dawka [mg/kg m.c.] = całkowita ilość produktu leczniczego, jaką należy podać [mg]; - całkowita ilość [mg] podzielona przez stężenie w fiołce [189 mg/ml] = całkowita objętość produktu leczniczego, jaką należy wstrzyknąć [ml]. Dawkowanie ustala się w oparciu o masę ciała zgodnie ze schematem: - masa ciała <10 kg: - dawka nasycająca: 6mg/kg mc. raz w miesiącu przez 3 miesiące;

⁶ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	- o dawka podtrzymująca: 3 mg/kg mc. raz w miesiącu⁷; • masa ciała ≥ 10 kg oraz < 20 kg: - o dawka nasycająca: 6mg/kg mc. raz w miesiącu przez 3 miesiące; - o dawka podtrzymująca: 6 mg/kg mc. raz na 3 miesiące⁸; • masa ciała ≥ 20 kg: - o dawka nasycająca: 3mg/kg mc. raz w miesiącu przez 3 miesiące; - o dawka podtrzymująca: 3 mg/kg mc. raz na 3 miesiące⁹. <u>Chorzy poddawani hemodializie</u> Produkt leczniczy Oxlumo® należy podawać po hemodializie, jeśli jest podawany w dniach wykonywania dializy. <u>Pominięcie dawki</u> W przypadku opóźnienia lub pominięcia dawki produkt leczniczy Oxlumo® należy podać jak najszybciej. Należy wznowić leczenie od ostatnio podanej dawki według przepisanej schematu dawkowania raz w miesiącu lub raz na kwartał. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u chorych w wieku ≥ 65 lat, u chorych z przejściowym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej (bilirubina całkowita $> 1,0$ do $1,5 \times \text{GGN}$) oraz u chorych z zaburzeniami czynności nerek. (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej < 90 ml/min/$1,73$ m² pc.), w tym ze schyłkową niewydolnością nerek lub chorych poddawanych dializom Wymagana jest ostrożność podczas leczenia chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, chorych ze schyłkową niewydolnością nerek lub poddawanych dializom oraz chorych w wieku do 1 r.ż. <u>Sposób podawania</u> Produkt leczniczy Oxlumo® jest przeznaczony wyłącznie do stosowania podskórnego, dostarczany jest w postaci gotowego do użycia roztworu w fiolce wyłącznie do jednorazowego użytku. • wymaganą objętość produktu leczniczego Oxlumo® należy obliczyć na podstawie zalecanej dawki w przeliczeniu na mc.; • jeśli dawka jest większa niż 0,5 ml (94,5 mg), potrzebna będzie więcej niż jedna fiołka; • maksymalna dopuszczalna objętość pojedynczego wstrzyknięcia wynosi 1,5 ml. Jeśli wymagana objętość dawki jest większa niż 1,5 ml, należy ją podawać w postaci kilku wstrzyknięć (z łączną dawką podzieloną po równo pomiędzy strzykawkę, przy czym każde wstrzyknięcie powinno zawierać mniej więcej taką samą objętość), aby zminimalizować potencjalny dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia z powodu dużej objętości podania; • nie należy dopuścić do wypłynięcia produktu leczniczego Oxlumo® z końcówki igły przed wprowadzeniem jej w przestrzeń podskórną; • produkt leczniczy Oxlumo® należy wstrzykiwać podskórną w brzuch, ramiona lub uda; • w przypadku kolejnych wstrzyknięć lub dawek zaleca się zmianę, w sposób rotacyjny, miejsca wstrzyknięcia; • produktu leczniczego Oxlumo® nie należy podawać do tkanki bliznowatej ani w obszarach, które są zaczerwienione, zajęte stanem zapalnym lub obrzękiem.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Program lekowy B.129.FM.: <i>Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8).</i>

⁷ rozpoczynając miesiąc po podaniu ostatniej dawki nasycającej;

⁸ rozpoczynając miesiąc po podaniu ostatniej dawki nasycającej;

⁹ rozpoczynając miesiąc po podaniu ostatniej dawki nasycającej

Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie powinno zostać rozpoczęte i być nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu hiperoksalurii oraz powinno być podawane przez fachowy personel medyczny. Produkt leczniczy Oxlumo® jest gotowy do użycia i przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Wyłącznie do stosowania podskórnego. Przed podaniem LUM należy przygotować materiały niedołączone do opakowania, które są potrzebne do podania leku, tj. sterylną strzykawkę (o pojemności 0,3 ml, 1 ml lub 3 ml), igłę o rozmiarze 18 G oraz igłę o rozmiarze 25 G do 31 G: • produkt leczniczy Oxlumo® należy pobrać z fiolki przy użyciu igły o rozmiarze 18 G. Fiolkę należy trzymać pionowo lub lekko przechyloną, a igłę ustawić tak, aby jej płaska krawędź była skierowana w dół. Jeżeli objętość jest mniejsza niż 0,3 ml, zaleca się stosowanie sterylnej strzykawki o pojemności 0,3 ml; • produkt leczniczy Oxlumo® należy podać przeznaczoną do wstrzyknięcia podskórnego sterylną igłą o rozmiarze od 25 G do 31 G i długości 13 mm lub 16 mm; • wymaganą objętość produktu leczniczego Oxlumo® należy obliczyć na podstawie zalecanej dawki w zależności od masy ciała. Strzykawek, igieł transferowych oraz igieł iniekcyjnych należy użyć tylko raz.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	U chorych z ciężką nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą nie należy stosować produktu leczniczego Oxlumo®. U chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej lub nasilenia objawów. Z tego powodu należy kontrolować tych chorych pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych kwasicy metabolicznej. U chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy kontrolować skuteczność leczenia, ze względu na ryzyko zmniejszonej skuteczności leczenia w tej grupie chorych. <u>Ciąża</u> Brak danych dotyczących stosowania LUM u kobiet w okresie ciąży. Można rozważyć stosowanie lumazyranu w okresie ciąży, biorąc pod uwagę oczekiwane korzyści dla zdrowia kobiety i potencjalne zagrożenia dla płodu. <u>Karmienie piersią</u> Nie wiadomo, czy LUM przenika do mleka ludzkiego. Nie jest możliwe wykluczenie zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Oxlumo®, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki. <u>Płodność</u> Brak danych dotyczących wpływu LUM na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykryto wpływu na płodność u samców ani samic. <u>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</u> Produkt leczniczy Oxlumo® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Produkt leczniczy Oxlumo® jest oznaczony czarnym trójkątem, co oznacza, że będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Po dopuszczeniu produktu leczniczego Oxlumo® do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Oxlumo®. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie chorego zgodnie ze wskazaniami klinicznymi pod kątem wszelkich objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego. <u>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi była reakcja w miejscu wstrzyknięcia (T80)*¹⁰ oraz ból brzucha (R10)*¹¹.</u>
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Produkt leczniczy Oxlumo®, jest finansowany od 01.03.2022 r. w ramach Funduszu Medycznego – <i>Technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności (TLI)</i> w ramach Programu lekowego B.129.FM.: <i>Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8).</i>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Oxlumo®, Obwieszczenie MZ*

*kod ICD-10 przypisany wg Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych [Klasyfikacja ICD-10]

¹⁰ W tym reakcja w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia, guzek w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, siniec w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia i złuszczenie skóry w miejscu wstrzyknięcia

¹¹ W tym ból brzucha (R10), ból w nadbrzuszu (R10.1), ból w podbrzuszu (R10.2, R10.3), dyskomfort w jamie brzusznej i bolesność uciskowa brzucha (R10.4)

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania lumazyranu

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych, wydanych przez zagraniczne organizacje, dotyczących stosowania produktu leczniczego Oxlumo® (lumazyran)¹² wskazanego do stosowania w leczeniu chorych na PH1 we wszystkich grupach wiekowych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG¹³ (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awttc.nhs.wales/>;
- CDA-AMC (uprzednio CADTH, kanadyjska agencja oceny technologii medycznych)¹⁴ – <https://www.cda-amc.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

Wyszukanie przeprowadzono dnia 31.10.2025 r.

Odnaleziono 6 dokumentów dotyczących finansowania lumazyranu w leczeniu PH1 we wszystkich grupach wiekowych 5 rekomendacji było pozytywnych [PBAC 2025, CADTH 2023, NICE 2023, SMC 2023, HAS 2021, G-BA 2021].

¹² Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

¹³ Funkcjonowanie AWMSG jest wspierane poprzez działalność walijskiego centrum ds. leków i toksykologii (AWTTC) w zakresie tworzenia rekomendacji oraz strategii dot. przepisywania leków i rozwoju opieki zdrowotnej [AWTTC 2024]

¹⁴ W maju 2024 r. kanadyjska agencja leków zmieniła nazwę z CADTH (ang. *Canada's Drug and Health Technology Agency*) na CDA-AMC (ang. *Canada's Drug Agency*-fr. *L'Agence des médicaments du Canada*) [CDA-AMC 2024]

Komitet PBAC zarekomendował w 2025 roku finansowanie lumazyranu jako opcję leczenia PH1. W rekomendacji podkreślono wysoką niezaspokojoną potrzebę kliniczną w leczeniu PH1 oraz podkreślono, że LUM skutecznie obniża stężenie szczawianów w moczu i osoczu, co może również prowadzić do zmniejszenia potrzeby dializ oraz przeszczepień wątroby i nerek [PBAC 2025].

Komisja CADTH zaleca, aby produkt leczniczy Oxlumo® był refundowany w ramach publicznych programów lekowych w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 (PH1) w celu obniżenia stężenia szczawianów w moczu u chorych pediatrycznych i dorosłych, jeśli spełnione są określone warunki [CADTH 2023].

Wydany przez HAS dokument zawiera rekomendację pozytywną, głównie z uwagi na wysoką korzyść kliniczną z zastosowania LUM u chorych z PH1 [HAS 2021].

Na stronie internetowej AWMSG odnaleziono informację, że produkt leczniczy Oxlumo® został wykluczony z oceny ze względu na planowane wydanie rekomendacji przez NICE, AWMSG odwołuje się do rekomendacji NICE [AWMSG 2021]. Komisja NICE zarekomendował finansowanie lumazyranu jako opcję leczenia PH1 u osób w każdym wieku. Zalecenie obowiązuje tylko wtedy, gdy lek jest dostarczany przez firmę zgodnie z ustaleniami handlowymi [NICE 2023].

G-BA nie wydało jednoznacznych rekomendacji ze względu na brak możliwości określenia ilościowego dodatkowej korzyści wynikających ze stosowania analizowanej interwencji. Wydany przez G-BA dokument zaklasyfikowano jedynie jako wskazówkę dotyczącą leczenia PH1 we wszystkich grupach wiekowych [G-BA 2021].

Z powodu niezłożenia przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wniosku o objęcie refundacją, SMC nie może zalecić objęcia lumazyranu finansowaniem ze środków publicznych [SMC 2023].

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji

Tabela 6.

Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
PBAC 2025	Pozytywna ocena kliniczna	Chorzy z PH1 we wszystkich grupach wiekowych	Komitet PBAC zalecił umieszczenie LUM na liście leków refundowanych w leczeniu PH1. W dokumencie podkreślono wysoką niezaspokojoną potrzebę kliniczną w leczeniu PH1. Komitet zauważył, że PH1 to ultraradka choroba, która znacząco wpływa na jakość życia chorych, ich rodzin i opiekunów. Odnotowano wypowiedzi sponsorów i konsumentów opisujące przebieg choroby, który obejmuje bolesne i nawracające kamienie nerkowe, przewlekłą chorobę nerek oraz szereg ogólnoustrojowych powikłań o ciężkim nasileniu związanych z odkładaniem się szczawianów w kościach, siatkówce, sercu i skórze. Obniżenie stężenia szczawianów u chorych oraz potencjał zmniejszenia potrzeby dializ i przeszczepień jest wysoko ceniony przez chorych z PH1 i ich opiekunów. Komitet PBAC zauważył, że obecne leczenie wspomagające PH1, obejmujące intensywne dializy, regularne przyjmowanie leków oraz restrykcyjne zasady dotyczące nawodnienia i diety, stanowi znaczne obciążenie dla chorych – szczególnie dla małych dzieci – oraz ich opiekunów. Komitet PBAC również uznał, że skuteczne leczenie PH1 często wymaga dostępu do częstej i specjalistycznej opieki multidyscyplinarnej, co często wiąże się z koniecznością podróży i poświęcenia czasu, zwiększając ogólne obciążenie chorych i ich opiekunów. Komitet PBAC uznał zatem, że istnieje duża, niezaspokojona potrzeba kliniczna w zakresie opcji terapeutycznych dla chorych z PH1 oraz że LUM skutecznie obniża stężenie szczawianów w moczu i osoczu, co może również prowadzić do zmniejszenia potrzeby dializ oraz przeszczepień wątroby i nerek. Komitet PBAC uznał, że zaproponowane przez wnioskodawcę kryteria kliniczne dotyczące rozpoczęcia leczenia LUM są odpowiednie, i że nie ma potrzeby określania niewydolności nerek poprzez konkretny wynik eGFR. Komitet stwierdził, że ze względu na bardzo wysokie koszty leczenia, ważne jest rozważenie zakończenia terapii w przypadku braku dalszych korzyści klinicznych dla chorego. Jednocześnie PBAC uznał, że ocena „korzyści klinicznej” wynikającej z leczenia LUM powinna pozostawać w gestii lekarza prowadzącego, a stosowanie mierzalnych wskaźników do jej określenia nie jest konieczne. Komitet PBAC uznał także za właściwe rozszerzenie kryterium leczenia, które pierwotnie zakładało, że chorzy muszą być leczeni przez nefrologa z doświadczeniem w leczeniu hiperoksalurii lub w konsultacji z takim specjalistą, o możliwość leczenia przez pediatrów. Zauważono również, że różne genotypy PH1 różnie reagują na terapię pirydoksyną (witaminą B₆) i uznał, że chorzy posiadający allel reagujący na pirydoksynę powinni najpierw podjąć próbę leczenia pirydoksyną przed rozpoczęciem terapii LUM. Komitet PBAC uznał, że twierdzenie o wyższej skuteczności porównawczej LUM jest uzasadnione na podstawie zaobserwowanego zmniejszenia stężenia szczawianów w moczu i osoczu we wszystkich trzech badaniach <i>ILLUMINATE</i>, jednak uznał, że skala korzyści pozostaje niepewna ze względu na ograniczenia wynikające z małych prób badawczych. Równocześnie Komitet PBAC podkreślił, że małe liczebności prób

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			badawczych w badaniach klinicznych, choć zwiększają niepewność wyników, odzwierciedlają rzadkość występowania PH1. Komitety PBAC uznał, że LUM był ogólnie dobrze tolerowany. Zauważono niewiele przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, jednak reakcje w miejscu wstrzyknięcia były częste u chorych leczonych LUM. Komitety PBAC uznał, że współczynnik koszt-efektywność (ICER) był wysoki, a model ekonomiczny niewystarczająco wiarygodny do podejmowania decyzji ze względu na niepewność związaną z przełożeniem wyników badań klinicznych na ostateczne efekty zdrowotne oraz zastosowanie optymistycznych założeń, wartości użytkowych i zależności strukturalnych. Komitety PBAC stwierdził ostatecznie, że w kontekście tej rzadkiej i zagrażającej życiu choroby LUM może być uznany za akceptowalnie opłacalny, pod warunkiem obniżenia ceny do poziomu zapewniającego akceptowalny koszt leczenia na chorego rocznie. Dodatkowo Komitety uznał, że pozostałe niepewności dotyczące koszt-efektywności, kosztu na chorego rocznie oraz wykorzystania można kontrolować poprzez mechanizm podziału ryzyka.
CADTH 2023	Pozytywna ocena kliniczna	Chorzy z PH1 we wszystkich grupach wiekowych	CADTH zaleca, aby produkt leczniczy Oxlumo® był refundowany przez publiczne programy lekowe w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 (PH1) w celu obniżenia stężenia szczawianów w moczu u chorych pediatrycznych i dorosłych, jeśli spełnione są pewne warunki. Produkt leczniczy Oxlumo® powinien być objęty refundacją wyłącznie w leczeniu chorych z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem PH1, u których wydalanie szczawianów z moczem nie uległo normalizacji przy zastosowaniu standardowego leczenia (w tym podawaniu witaminy B₆ przez 3 do 6 miesięcy). Produkt leczniczy Oxlumo® powinien być refundowany tylko wtedy, gdy jego koszt jest obniżony i jest początkowo przepisywany przez nefrologa lub specjalistę od chorób metabolicznych, doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu PH1.
NICE 2023	Pozytywna ocena kliniczna	Chorzy z PH1 we wszystkich grupach wiekowych	Komitety NICE rekomenduje objęcie lumazyranu finansowaniem ze środków publicznych jako opcji leczenia pierwotnej hiperoksalurii typu 1 (PH1) u osób w każdym wieku. Zalecenie obowiązuje tylko wtedy, gdy lek jest dostarczany przez firmę zgodnie z ustaleniami handlowymi. Dowody z badań klinicznych sugerują, że po 6 miesiącach leczenia LUM w połączeniu z leczeniem standardowym (środki wspomagające, dializoterapię oraz przeszczepienie wątroby i nerki), stężenie szczawianów u chorych jest niższe w porównaniu do samego leczenia standardowego. Wpływ PH1 i zaawansowanej choroby nerek na jakość życia chorych w modelu ekonomicznym jest niepewny. Powoduje to niepewność szacunków dotyczących opłacalności. Pomimo tego LUM prawdopodobnie zapewni istotne korzyści kliniczne chorym z PH1 i jest uważany za właściwe wykorzystanie zasobów NHS w kontekście wysoce specjalistycznych usług.

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			Komisja omówiła innowacyjny charakter LUM, zwracając uwagę, że zarówno firma, jak i eksperci kliniczni uznali mechanizm działania leku za przełom w leczeniu PH1. Podkreślono, że LUM jest pierwszym lekiem, który może normalizować lub prawie normalizować produkcję szczawianów u chorych z PH1. Podkreślono, że leczenie LUM może zapobiegać postępowi choroby, zmniejszać liczbę zabiegów związanych z kamicą nerkową oraz potrzebę dializ i przeszczepień. Komisja wzięła pod uwagę charakter PH1, skuteczność kliniczną, stosunek jakości do ceny oraz wpływ wykraczający poza bezpośrednie korzyści zdrowotne. Komitet uznał, że PH1 jest rzadką i potencjalnie zagrażającą życiu chorobą o ciężkim nasileniu, która wpływa na życie osób nią dotkniętych, ich rodzin i opiekunów. Uznano, że istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba skutecznych i bezpiecznych metod leczenia osób z PH1, a leczenie LUM prawdopodobnie poprawi jakość życia osób cierpiących na PH1 związaną ze zdrowiem. Komitet uzgodnił, że ograniczenie wagi QALY do 2,0 jest właściwe dla podjęcia decyzji. Rozważono również inne korzyści płynące ze stosowania LUM, które nie zostały w pełni uwzględnione w modelowaniu firmy, oraz uwagi interesariuszy dotyczące innowacyjnego charakteru LUM.
SMC 2023	Negatywna z powodu braku wniosku do SMC	Chorzy z PH1 we wszystkich grupach wiekowych	W dokumencie opublikowanym przez SMC wskazano, że w przypadku braku zgłoszenia od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, lumazyran (Oxlumo®) nie może być zalecany do stosowania w ramach środków publicznych. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie złożył wniosku do SMC dotyczącego tego produktu w wskazaniu PH1. W związku z tym SMC nie może zalecić jego stosowania w ramach środków publicznych.
HAS 2021	Pozytywna ocena kliniczna	Chorzy z PH1 we wszystkich grupach wiekowych	HAS opublikowało pozytywną kliniczną rekomendację dotyczącą finansowania LUM w leczeniu chorych z PH1 we wszystkich grupach wiekowych. Komitet rekomenduje stosowanie produktu leczniczego Oxlumo® ze względu na wysoki stosunek korzyści do ryzyka, wynikający ze skutecznego zmniejszania stężenia szczawianu w moczu i we krwi oraz profilu bezpieczeństwa LUM. Dodatkowo komitet podkreśla, że produkt leczniczy Oxlumo® jest jedynym lekiem posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w leczeniu chorych z PH1 we wszystkich grupach wiekowych we Francji. Komitet wydał pozytywną opinię o umieszczeniu produktu leczniczego Oxlumo® w receptariuszu szpitalnym oraz w detalicznym wykazie refundowanych produktów leczniczych. Ostateczna rekomendacja nie jest jeszcze dostępna.
G-BA 2021*	Ocena pozytywna z niewymierną dodatkową korzyścią	Chorzy z PH1 we wszystkich grupach wiekowych	G-BA opublikowało rekomendację, którą zaklasyfikowano jako wskazówkę dotyczącą leczenia chorych z PH1 we wszystkich grupach wiekowych. Komitet stwierdził niekwantyfikowaną dodatkową korzyść, ponieważ obecne dane naukowe nie pozwalają na ilościowe określenie dodatkowych korzyści

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			wynikających ze stosowania LUM. Dodatkową korzyść medyczną uważa się za udowodnioną poprzez przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Ocena została przeprowadzona na podstawie badania RCT <i>[ILLUMINATE-A]</i> oraz badania jednoramiennego obserwacyjnego <i>[ILLUMINATE-B]</i>. W badaniu RCT wykazano przewagę stosowania LUM nad placebo w ustabilizowaniu stężenia szczawianów w 24-godzinny badaniu moczu. Skuteczność LUM wykazano również w badaniu <i>ILLUMINATE-B</i>, gdzie LUM w znacznym stopniu zmniejszał stężenie szczawianów w próbkach moczu spontanicznego w porównaniu ze stężeniem wyjściowym.

*Wydany przez G-BA dokument nie przedstawia jednoznacznej rekomendacji dotyczącej stosowania LUM w PH1. Autorzy G-BA podają informację, że nie jest możliwa ocena korzyści klinicznych ze stosowania LUM ze względu na brak wystarczających danych

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Oxlumo® we wnioskowanym wskazaniu wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnej rekomendacji wydanej przez AOTMiT. Jest to podyktowane finansowaniem LUM w ramach Funduszu Medycznego oraz obecnością LUM na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.

Agencja AOTMiT opublikowała dwa dokumenty:

- opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego nr 014/2020;
- raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego [Raport TLI AOTMiT 2025].

W raporcie przedstawionym przez AOTMiT w 2021 roku dotyczącym oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego znajdują się m.in. informacje dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa oraz oceny ekonomicznej produktu leczniczego Oxlumo®.

Na podstawie danych pochodzących z badań *ILLUMINATE-A* oraz *ILLUMINATE-B* uznano istotną korzyść ze stosowania LUM w kontekście obniżenia stężenia szczawianów (w dobowej zbiórce moczu od wartości początkowej) oraz procentowej zmiany w wydalaniu szczawianu z moczem od wartości początkowej. Skuteczność LUM obserwowano również w takich punktach końcowych, jak odsetek chorych z wydalaniem szczawianów z moczem mniejszym lub równym górnej granicy normy ($\leq$ GGN) i $\leq 1,5 \times$ GGN oraz w procentowej i bezwzględnej zmianie od wartości wyjściowej stężenia szczawianów w osoczu. W raporcie AOTMiT odstąpiono od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla produktu leczniczego Oxlumo® ze względu na brak dostępnych danych dotyczących jakości życia chorych z badań *ILLUMINATE-A* oraz *ILLUMINATE-B*. Spowodowane jest to faktem, że faza przedłużona tych badań nadal trwa, a zakończenie planowane jest na 2024 rok. Według raportu Agencji wartość prognostyczna badań w kontekście leczenia choroby nie jest dostępna, ponieważ badania oparte są na parametrach zastępczych. W momencie publikacji raportu Agencji dane z badania *ILLUMINATE-C* nie były jeszcze dostępne [AOTMiT 2021].

W raporcie opublikowanym przez AOTMiT w 2025 roku przedstawiono ocenę efektywności lumazyranu w oparciu o dane z elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych.

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa lumazyranu wśród chorych włączonych do programu lekowego B.129.FM. Zakres analizy obejmował określone w zapisach programu wskaźniki efektywności terapii, tj. procentową zmianę dobowego wydalania szczawianów z moczem oraz zmianę funkcji nerek za pomocą oceny współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR). Dodatkowo, wyznaczono całkowitą zmianę dobowego wydalania szczawianów z moczem u indywidualnych chorych oraz oszacowano odsetek chorych, u których obserwowano normalizację dobowego wydalania szczawianów z moczem. Przedstawiono także dane z badań klinicznych oraz z rzeczywistej praktyki klinicznej oraz dane dotyczące bezpieczeństwa terapii [Raport TLI AOTMiT 2025].

W raporcie AOTMiT wskazano, że ponieważ lumazyran jest jedyną udostępnioną terapią w programie lekowym B.129.FM., nie ma możliwości pozyskania danych o skuteczności i bezpieczeństwie alternatywnych sposobów postępowania medycznego z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych. W związku z tym AOTMiT pominął etap porównania ocenianej technologii z opcją alternatywną [Raport TLI AOTMiT 2025].

Wyniki opublikowane w raporcie AOTMiT zostaną szczegółowo omówione w *Analizie klinicznej*.

Aktualna praktyka kliniczna leczenia PH1 w Polsce została zdefiniowana zapisami Programu Lekowego B.129.FM: „*Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)*”, który omówiono w rozdziale 3.7.2.

5. Komparator

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 (rozdział 3.7) stwierdzono, że aktualnie nie istnieje żadna inna opcja leczenia przyczynowego PH1 inna niż lumazyran, który stanowi przedmiot wniosku refundacyjnego.

Aktualnie, zalecane postępowanie kliniczne w przypadku pierwotnej hiperoksalurii typu 1 obejmuje podanie pirydoksyny lub (w przypadku braku odpowiedzi na pirydoksynę) lumazyranu [EAU 2025]. Zgodnie z obowiązującymi zapisami Programu lekowego B.129.FM do leczenia lumazyranem kwalifikują się chorzy, u których stwierdzono brak efektywności terapii witaminą B6 (pirydoksyną) rozumianej jako redukcja dobowego wydalania szczawianów z moczem o $\geq 30\%$ w okresie co najmniej 3- miesięcznym.

Pozostałe opcje terapeutyczne, które mogą zapobiec krystalizacji szczawianu wapnia to cytryniany oraz magnez. Postępowanie nefarmakologiczne może dodatkowo obejmować ograniczenie spożycia szczawianów oraz wymuszanie obfitej diurezy, a także usuwanie złogów i dializę [EAU 2025, OHF 2024, ERKNet 2023, PTU 2021].

Wskazywane w wytycznych opcje leczenia (poza lumazyranem) nie odpowiadają jednak na główny cel terapii PH1 jakim według europejskich wytycznych jest leczenie przyczynowe w postaci zmniejszenia endogennej produkcji szczawianów [EAU 2025].

Lumazyran jest jedynym dostępnym aktualnie leczeniem PH1, zmniejszającym syntezę szczawianów, skutkującym zmniejszeniem ich stężenia w moczu i osoczu [EAU 2025, OHF 2024, ERKNet 2023, ChPL Oxlumo®]. Jedyną realną terapię alternatywną mógłby stanowić nedosiran (inna terapia RNAi), który jednak nie jest finansowany w Polsce, a tym samym nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji [OHF 2024, ERKNet 2023, Obwieszczenie MZ].

W związku z brakiem innego niż LUM leczenia przyczynowego, jako komparator dla analizowanej interwencji u chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1, stanowiący aktualną praktykę kliniczną zdefiniowano **ustalone postępowanie kliniczne (ECM)**, które polega na leczeniu objawowym oraz stosowaniu profilaktyki w postaci ograniczenia spożywania szczawianów, regularnym przyjmowaniu wapnia i wymuszaniu obfitej diurezy.

W związku z nieprzewidywalnym charakterem PH1, chorzy ponadto leczeni są obecnie objawowo, w zależności od indywidualnego przebiegu choroby:

- u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek oprócz zastosowanej terapii, wymagane jest przeszczepienie wątroby i nerek [OHF 2024, ERKNet 2023]. Przeszczepienie narządów należy jednak traktować jako opcję leczenia właściwą wyłącznie dla chorych spełniających specyficzne kryteria kliniczne, niebędącą alternatywą dla zastosowania lumazyranu;
- postępująca kamica nerkowa może wymagać stosowania przez chorych leków zmieniających pH moczu czy leków zmniejszających wytwarzanie moczanów i/lub kwasu moczowego (np. allopurinolu) [PTU 2021]. W związku ze stopniowym uszkodzaniem nerek chorzy mogą również wymagać dializoterapii, a w najcięższych przypadkach przeszczepienia nerek [Hoppe 2012];
- ze względu na ryzyko wystąpienia licznych powikłań sercowo-naczyniowych, chorzy mogą wymagać stosowania leków wskazanych w leczeniu niewydolności serca, zaburzeniach rytmu serca czy zwapnieniu naczyń [NDT 2012, Mookadam 2010, Ben-Shalom 2015, Bhasin 2015];
- kumulacja szczawianów w kościach, ścięgnach i chrząstce powodująca zmiany zapalne może być z kolei powodem stosowania przez chorych licznych leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych [Lorenz 2013]. Dodatkowo, zmiany w kościach mogą powodować powikłania hematologiczne i konieczność leczenia w zakresie opornej niedokrwistości czy cytopenii [Mykytiv 2018, Nematollahi 2015];

- objawy klinicznej PH1 oprócz tych związanych z gromadzeniem się szczawianów w moczu, często obejmują również wiele innych narządów i układów. Brak odpowiedniego leczenia przyczynowego, skutkuje odkładaniem się szczawianów również poza nerkami, m.in. w kościach i szpiku kostnym, sercu i naczyniach krwionośnych, skórze, stawach, oczach czy układzie nerwowym. W związku z tym, chorzy mogą wymagać leczenia w zakresie licznych zmian skórnych, zmian ocznych, w tym retinopatii oraz neuropatii niedokrwiennej spowodowanej zajęciem układu nerwowego [KDIGO 2021, Derveaux 2016, Ben-Shalom 2015, Bhasin 2015, NDT 2012, Mookadam 2010].

Należy podkreślić, że zakres prezentowanych przez poszczególnych chorych na PH1 objawów jest bardzo szeroki. Wynika to z obecności chorób, będących konsekwencją odkładania się szczawianów w nerkach i innych narządach a choroby te wymagają zastosowania dodatkowego leczenia specyficznych objawów, np. leczenia zaburzeń kostnych czy leczenia zaburzeń rytmu serca. Oznacza to, że ECM jest zbiorem interwencji i działań dostosowywanych indywidualnie dla każdego chorego zgodnie z jego bieżącymi potrzebami klinicznymi. Tym samym nie jest możliwe zdefiniowanie stałych, standardowych schematów postępowania.

5.1. ECM

W wyniku analizy danych refundacyjnych w Polsce wykazano, że aktualnie jedynym produktem leczniczym zarejestrowanym i finansowanym w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 jest lumazyran, w związku z czym należy uznać, że aktualnie nie istnieje refundowany komparator dla analizowanej interwencji.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdziale powyżej nie istnieje również alternatywna technologia medyczna dla leczenia przyczynowego z zastosowaniem lumazyranu. Z tego powodu zasadne jest wyznaczenie jako komparatora dla lumazyranu naturalnego przebiegu choroby, w którym stosowane będzie wyłącznie leczenie objawowe odpowiednie dla stanu klinicznego poszczególnych chorych na PH1.

Równocześnie należy mieć na uwadze:

- zapisy najnowszych wytycznych klinicznych *EAU 2025*, w których jako drugą, obok lumazyranu, zalecaną w leczeniu PH1 opcję wskazano **pirydoksynę** [siła rekomendacji: silne zalecenie];

- opinie ekspertów klinicznych opublikowane w opracowaniu *AOTMiT 2025*, którzy jako aktualnie stosowane technologie medyczne wskazali **pirydoksynę (witaminę B6)** oraz niedostępny w Polsce nedosiran;
- ocenę przedstawioną w dokumencie *NICE Oxlumio 2023*, w której podkreślono, że przed wprowadzeniem lumazyranu, ECM koncentrowało się na działaniach wspomagających, takich jak dieta uboga w szczawiany, zwiększone spożycie płynów i stosowanie inhibitorów krystalizacji, które jednak nie spowalniają postępu choroby oraz suplementacja **pirydoksyną (witaminą B6)**, która wykazała pewną skuteczność u części chorych.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz fakt, że działania wspomagające takie jak dieta uboga w szczawiany, zwiększone spożycie płynów i stosowanie inhibitorów krystalizacji stanowi nieodłączny element terapii u chorych z PH1 oraz fakt, że żadna z tych opcji nie jest objęta refundacją i nie wpływa na koszty ponoszone przez NFZ, jako terapię reprezentującą ECM przyjęto **pirydoksynę**.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę pirydoksyny.

Tabela 7.
Charakterystyka pirydoksyny jako opcji stosowanej w ramach ECM u chorych na PH1

Komparator	Pirydoksyna
Przykładowa substancja	Witamina B ₆ (Vitaminum B ₆ Teva®)
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Witaminy; pirydoksyna Kod ATC: A11HA02
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.01.1959 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.07.2013 r. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o. o.
Działanie leku	Formami czynnymi pirydoksyny są estry pirydoksalu oraz pirydoksaminy z kwasem fosforowym. Jako koenzymy wielu enzymów fosforany te biorą udział w przemianach metabolicznych, m.in. w dekarboksylacji i transaminacji aminokwasów do amin, racemizacji i fosforylacji. Witamina B ₆ jest niezbędna do przemian aminokwasów zawierających siarkę i hydroksyaminokwasów. Bierze udział w metabolizmie węglowodanów, lipidów oraz białek. Szczególnie ważny jest jej udział w przemianie tryptofanu do serotoniny i kwasu nikotynowego. Witamina B ₆ jest koenzymem dekarboksylazy kwasu glutaminowego i bierze udział w syntezie kwasu gamma-aminomasłowego. Uczestniczy też w syntezie neuroprzekazników w synapsach. Od pirydoksyny zależy także konwersja metioniny do cysteiny. Witamina B ₆ warunkuje prawidłowe czynności układu nerwowego, krwiotwórczego (poprzez wpływ na syntezę hemu), układu odpornościowego (poprzez udział w produkcji przeciwciał), a także prawidłowe czynności skóry. Bierze udział w syntezie kwasów nukleinowych, wpływając hamująco na procesy starzenia się organizmu. Znosi zaburzenia nerwowo-mięśniowe, w większych dawkach (do 300 mg na dobę) ma działanie ośrodkowe uspokajające, a nawet nasenne. Działa ochronnie w przewlekłych zatruciach pochodnymi hydrazyny. Łagodzi nudności i wymioty. Zmniejsza

Komparator	Pirydoksyna
	wydzielanie prolaktyny, wykazuje słabe działanie moczopędne. Ułatwia przyswajanie witaminy B12, żelaza i magnezu.
Zarejestrowane wskazanie	• schorzenia i stany wymagające podawania pirydoksyny, w tym wrodzone zaburzenia metaboliczne (cystationinuria, homocystynuria, <u>hiperoksaluria</u>, acyduria ksanturenowa); • stany niedoboru witaminy B₆; • pomocniczo w niedokrwistości syderoblastycznej, leukopenii, agranulocytozie, nudnościach i wymiotach ciężarnych, stanach depresyjnych, bezsenności, nerwicy wegetatywnej, chorobie popromiennej.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<u>Dorośli</u> • leczniczo: zwykle 50 do 100 mg (1 do 2 tabletek) 3 razy na dobę; • zaburzenia metaboliczne: do 450 mg na dobę w 3 dawkach podzielonych; <u>Dzieci:</u> • leczniczo: 25 do 150 mg/dobę (1/2-3 tabletek), w 2-3 dawkach podzielonych; Podawania doustne
Najczęstsze działania niepożądane [^]	Reakcje alergiczne (T78.4*) i fotouczuleniowe (L56.1*) Stosowanie witaminy B6 w dawce około 200 mg przez 30 dni powoduje wystąpienie zespołu uzależnienia od pirydoksyny. Stosowanie wyższych dawek przez kilka miesięcy powoduje wystąpienie zespołu neuropatii, charakteryzującego się zmniejszeniem czucia dotyku i temperatury, zaburzeniem czucia wibracji i położenia.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<u>Brak finansowania</u>

[^]wymieniono najczęściej występujące działania niepożądane (<1/10 000 oraz ≥1/10 000 do <1/100)

*kod ICD-10 przypisany wg Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych [Klasyfikacja ICD-10]

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Vitaminum B6 Teva®*, *Obwieszczenia MZ*

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Głównym celem badania *ILLUMINATE-A* – największego badania interwencyjnego, jakie kiedykolwiek przeprowadzono w populacji chorych z PH1 – było określenie skuteczności LUM u chorych z PH1 w wieku ≥ 6 lat z zachowaną funkcją nerek ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) za pomocą oceny zmiany w 24-godzinny wydalaniu szczawianu z moczem względem wartości początkowej [AOTMiT 2021]. Wyboru tego punktu końcowego dokonano na podstawie patofizjologii PH1, która charakteryzuje się nadprodukcją szczawianów w wątrobie a następnie wydalaniem ich przez nerki [Milliner 2020]. Oczekuje się, że mechanizm działania LUM, polegający na zmniejszeniu wątrobowej produkcji szczawianów przyniesie korzyści kliniczne, z uwagi na wpływ nagromadzonych szczawianów na postęp choroby (tworzenie toksycznych kryształów szczawianu wapnia, nefrokalcynoza, ostre uszkodzenie nerek, kamica przewodowa, oksaloza układu) [Cochat 2013, Bhasin 2015, Hoppe 2009, Tang 2015, Tang 2014, Mulay 2013]. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania *ILLUMINATE-B* była procentowa zmiana stężenia szczawianów w moczu od wartości początkowej do 6 miesięcy, oceniana na podstawie stężeń UOx:Cr z przygodnych zbiorów moczu w populacji niemowląt i małych dzieci. Podwyższone stężenie UOx prowadzące do zwiększonej supersaturacji kryształów szczawianu wapnia jest czynnikiem sprawczym kamicy nerkowej, nefrokalcynozy i postępującej degradacji nerek również w tej populacji chorych [ILLUMINATE-B]. U chorych z PH1 i zaawansowaną chorobą nerek, w tym dializowanych, POx jest bezpośrednio związany z patofizjologią oksalozy. Dlatego w badaniu obejmującym populację chorych z $\text{eGFR} \leq 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ pierwszorzędowym punktem końcowym była

procentowa zmiana POx od wartości początkowej do miesiąca 6. [ILLUMINATE-C]. Dodatkowo według zaleceń wydanych przez KHI/OHF zdarzenia związane ze złogami w układzie moczowym, ocena niewydolności nerek, występowanie oksalozy, stężenie szczawianu w moczu i osoczu, występowanie kamieni nerkowych oraz zmiana eGFR zostały uznane za najodpowiedniejsze punkty końcowe dla badań klinicznych w populacji chorych z pierwotną hiperoksalurią [Milliner 2020].

W ramach obowiązującego Programu lekowego B.129.FM monitorowanie skuteczności terapii LUM odbywa się m.in. na podstawie oceny dobowego wydalania szczawianów z moczem, badań krwi, w tym kreatyniny z oceną eGFR oraz badań ogólnych moczu [Program lekowy B.129.FM].

W związku z powyższym w ramach analizy klinicznej dla LUM w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie:
 - punkty końcowe związane z oceną zmian stężenia szczawianów w moczu oraz w osoczu);
 - zmiana stosunku stężenia szczawianów w przygodnej zbiorce moczu do kreatyniny;
 - ocena wskaźnika eGFR;
 - ocena częstości występowania kamicy nerkowej oraz ocen stopnia nasilenia nefrokalcynozy;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

Wybór efektów zdrowotnych ocenianych u chorych na PH1 leczonych LUM jest zgodny z zaleceniami dotyczącymi wyboru efektów klinicznych dla nowo zatwierdzonych terapii w PH1.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi sposobami postępowania i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Oxlumo®, jak również Programu lekowego i wytycznych klinicznych, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 8.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Zgodnie z <i>ChPL Oxlumo®</i> do leczenia lumazyranem kwalifikują się chorzy z pierwotną hiperoksalurią typu 1 (PH1) we wszystkich grupach wiekowych. Populacja docelowa obejmuje chorych: - z potwierdzonym rozpoznaniem PH1; - z przewlekłą chorobą nerek w stadium I-V. Populacja docelowa została doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego. Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.	Niezgodna z kryteriami włączenia
Interwencja	Oxlumo® (lumazyran) w postaci roztworu do wstrzykiwań Dawkowanie zgodnie z ChPL Oxlumo®: zalecana dawka LUM obejmuje dawki nasycające podawane raz w miesiącu przez 3 miesiące (3 dawki), a następnie dawki podtrzymujące rozpoczynając miesiąc po podaniu ostatniej dawki nasycającej. Dawkę ustala się w oparciu o masę ciała. Dawkę dla chorego (w mg) i objętość produktu (w ml) odpowiadającą tej dawce należy obliczyć w następujący sposób: - masa ciała chorego [kg] × dawka [mg/kg m.c.] = całkowita ilość produktu leczniczego, jaką należy podać [mg]; - całkowita ilość [mg] podzielona przez stężenie w fiole [189 mg/ml] = całkowita objętość produktu leczniczego, jaką należy wstrzyknąć [ml]. Komentarz: ze względu na charakter choroby, u chorych dodatkowo dozwolone jest leczenie wspomagające, tj. leczenie objawowe odpowiednie dla stanu klinicznego poszczególnych chorych na PH1, w tym dieta uboga w szczawiany, zwiększone spożycie płynów i stosowanie inhibitorów krystalizacji, a także pirydoksyna (druga obok LUM zalecana przez wytyczne <i>EAU 2025</i> opcja terapeutyczna). Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w rozdziale 5.	Inna niż wymieniona
Komparatory	ECM (ustalone postępowanie kliniczne) Jako terapię reprezentującą ECM przyjęto pirydoksynę.	Inny niż wskazany w kryteriach włączenia

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Komentarz: ze względu na charakter choroby, u chorych dodatkowo dozwolone jest leczenie wspomagające, tj. leczenie objawowe odpowiednie dla stanu klinicznego poszczególnych chorych na PH1, w tym dieta uboga w szczawiany, zwiększone spożycie płynów i stosowanie inhibitorów krystalizacji, a także pirydoksyna (druga obok LUM zalecana przez wytyczne EAU 2025 opcja terapeutyczna). Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w rozdział 5.	
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w populacji chorych na PH1, tj.: • odpowiedź na leczenie, tj. punkty końcowe związane z oceną/zmianą: ○ stężenia szczawianów w moczu i/lub osoczu; ○ stosunku stężenia szczawianów w moczu (UOx) do kreatyniny (UOx:Cr); ○ wartości stosunku UOx:Cr lub stężenia szczawianów wynoszącą $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ i/lub $\leq \text{GGN}$; ○ współczynnika eGFR; ○ występowania złożeń w układzie moczowym; ○ występowania nefrokalcynozy; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne Opracowania pogładowe Badania fazy 1/2 Analizy łączne (<i>pooled</i>)
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹⁵).	
	Opisy serii i pojedynczych przypadków.	
	Publikacje pełnotekstowe. Komentarz: do analizy będą włączane abstrakty konferencyjne, jeśli będą zawierać dodatkowe dane lub dane dla dłuższego okresu obserwacji względem włączonych publikacji pełnotekstowych.	Niezgodne z założonymi
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

¹⁵ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 9.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5

8. Spis tabel

Tabela 1. Definicje stadiów PChN na podstawie wytycznych KDIGO	14
Tabela 2. Charakterystyka chorych objętych leczeniem lumazyranem w Polsce	30
Tabela 3. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pierwotnej hiperoksalurii typu 1	33
Tabela 4. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia oraz kryteria wykluczenia z obowiązującego Programu lekowego	43
Tabela 5. Charakterystyka produktu leczniczego Oxlumo®	51
Tabela 6. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	57
Tabela 7. Charakterystyka pirydoksyny jako opcji stosowanej w ramach ECM u chorych na PH1	66
Tabela 8. Schemat PICOS	72
Tabela 9. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	75

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Szlaki metaboliczne zaangażowane w patofizjologię PH1	16
Rysunek 2. Rozpoznanie PH.....	18
Rysunek 3. Rozpoznanie PH u dzieci.....	21
Rysunek 4. Najczęściej raportowane oznaki i objawy układowej oksalozy.....	23
Rysunek 5. Zmiany osteolityczne u 7-letniego chłopca ze schyłkową niewydolnością nerek	26
Rysunek 6. Zwapnienia skóry u 33-letniej chorej z oksalozą układową	27

10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Alfadhel 2012	Alfadhel M., Alhasan K.A., Alotaibi M., Al Fakeeh K., Extreme intrafamilial variability of Saudi brothers with primary hyperoxaluria type 1, Ther Clin Risk Manag. 2012, 8:373-376
AOTMiT 2025	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
Bacchetta 2010	Bacchetta J., Fargue S., Boutroy S. i in., Bone metabolism in oxalosis: a single-center study using new imaging techniques and biomarkers, Pediatr Nephrol 2010;25(6):1081-1089.
Belostotsky 2021	Belostotsky R., Frishberg Y., Novel therapeutic approaches for the primary hyperoxalurias, Pediatr Nephrol 36, 2593–2606 (2021)
Ben Shalom 2021	Ben-Shalom E., Cyttar-Kuint R., Rinat C. i in., Long-term complications of systemic oxalosis in children-a retrospective single-center cohort study, Pediatr Nephrol. 2021, 36(10):3123-3132
Ben Shalom 2022	Ben-Shalom E., Garrelfs S.F., Groothoff J.W., Primary hyperoxaluria: the pediatric nephrologist's point of view, Clinical Kidney Journal 2022, 15(1):i23–i28
Ben-Shalom 2015	Ben-Shalom E., Frishberg Y., Primary hyperoxalurias: diagnosis and treatment, Pediatr Nephrol, 2015, 30(10): 1781-1791
Bergstralh 2010	Bergstralh E.J., Monico C.G., Lieske J.C. i in., Transplantation outcomes in primary hyperoxaluria, Am J Transplant. 2010, 10(11):2493-2501
Bhasin 2015	Bhasin B., Ürekli H.M., Atta M.G., Primary and secondary hyperoxaluria: understanding the enigma, World J Nephrol. 2015, 4(2):235-244
BIA Oxlumo®	Oxlumo® (lumazyran) w leczeniu chorych z pierwotną hiperoksalurią typu 1 (PH1) we wszystkich grupach wiekowych – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA, Warszawa 2025
Birtel 2019	Birtel J., Herrmann P., Garrelfs S.F. i in., The ocular phenotype in primary hyperoxaluria type 1, Am J Ophthalmol. 2019, 206:184-191
ChPL Oxlumo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxlumo®
ChPL Vitaminum B6 Teva®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vitaminum B6 Teva®
Clifford-Mobley 2015	Clifford-Mobley O., Tims C., Rumsby G., The comparability of oxalate excretion and oxalate:creatinine ratio in the investigation of primary hyperoxaluria: review of data from a referral centre, Ann Clin Biochem. 2015, 52(Pt 1):113-121
Cochat 2012	Cochat P., Hulton S.A., Acquaviva C. et al., Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. Nephrol Dial Transplant. 2012, 27(5):1729-36
Cochat 2013	Cochat P., Rumsby G., Primary hyperoxaluria, N Engl J Med. 2013, 369(7): 649-658
Cochat 2013a	Cochat P., Groothoff J., Primary hyperoxaluria type 1: practical and ethical issues, Pediatr Nephrol. 2013, 28(12):2273-2281
Coe 2005	Coe F.L., Evan A., Worcester E., Kidney stone disease, J Clin Invest. 2005, 115(10):2598-2608
Danpure 2006	Danpure C.J., Primary hyperoxaluria type 1: AGT mistargeting highlights the fundamental differences between the peroxisomal and mitochondrial protein import pathways, Biochim Biophys Acta 2006, 1763(12): 1776-1784

Referencja	Opis bibliograficzny
Deesker 2022	Deesker LJ, Garrelfs SF, Mandrile G, i in., Improved Outcome of Infantile Oxalosis Over Time in Europe: Data From the OxalEurope Registry. <i>Kidney Int Rep.</i> 2022 Apr 20;7(7):1608-1618
Demoulin 2021	Demoulin N., Aydin S., Gillion V. i in., Pathophysiology and Management of Hyperoxaluria and Oxalate Nephropathy: A Review, <i>Am J Kidney Dis.</i> 2022, 79(5):717-727
Derveaux 2016	Derveaux T, Delbeke P, Walraedt S. i in., Detailed clinical phenotyping of oxalate maculopathy in primary hyperoxaluria type 1 and review of the literature, <i>Retina</i> 2016, 36(11):2227-2235
El Hage 2008	El Hage S., Ghanem I., Baradhi A. I in., Skeletal features of primary hyperoxaluria type 1, revisited, <i>J Child Orthop</i> 2008, 2(3):205-210
EMA 2020	European Medicines Agency: Oxlumo (lumasiran), An overview of Oxlumo and why it is authorised in the EU, EMA/561348/2020
EMA EPAR 2020	European Medicines Agency: Assessment report, Oxlumo, International non-proprietary name: lumazyran, EMA/568312/2020
Fargue 2009	Fargue S., Harambat J., Gagnadoux M.F. i in., Effect of conservative treatment on the renal outcome of children with primary hyperoxaluria type 1, <i>Kidney Int.</i> 2009, 76(7):767-773.
Fargue 2022	Fargue S., Acquaviva Bourdain C., Primary hyperoxaluria type 1: pathophysiology and genetics, <i>Clin Kidney J.</i> 2022, 15(Suppl 1):i4-i8
FDA 2020	Food and Drug Administration, Drug Approval Package: Oxlumo®, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/214103Orig1s000TOC.cfm (data dostępu: 29.10.2025 r.)
Guillaume 2021	Guillaume A., Chiodini B., Adams B. i in., The Struggling Odyssey of Infantile Primary Hyperoxaluria, <i>Front Pediatr.</i> 2021, 9:615183
Harambat 2010	Harambat J., Fargue S., Acquaviva C. i in., Genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1: the p.Gly170Arg AGXT mutation is associated with a better outcome, <i>Kidney Int.</i> 2010, 77(5):443-449
Harambat 2011	Harambat J., Fargue S., Bacchetta J. i in., Primary hyperoxaluria, <i>Int J Nephrol.</i> 2011, 2011:864580
Harambat 2012	Harambat J., van Stralen K.J., Espinosa L. i in., Characteristics and outcomes of children with primary oxalosis requiring renal replacement therapy, <i>Clin J Am Soc Nephrol.</i> 2012, 7(3):458-465
Hoeven 2012	van der Hoeven S.M., van Woerden C.S., Groothoff J.W., Primary hyperoxaluria type 1, a too often missed diagnosis and potentially treatable cause of end-stage renal disease in adults: results of the Dutch cohort, <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2012, 27(10):3855-3862
Hopp 2015	Hopp K., Cogal A.G., Bergstralh E.J. i in., Phenotype-genotype correlations and estimated carrier frequencies of primary hyperoxaluria, <i>J Am Soc Nephrol.</i> 2015, 26(10):2559-2570
Hoppe 2009	Hoppe B., Beck B.B., Milliner D.S., The primary hyperoxalurias, <i>Kidney Int.</i> 2009, 75(12):1264-1271
Hoppe 2012	Hoppe B., An update on primary hyperoxaluria, <i>Nat Rev Nephrol.</i> 2012, 8(8):467-475
Hoppe 2022	Hoppe B., Martin-Higueras C., Improving Treatment Options for Primary Hyperoxaluria, <i>Drugs</i> 2022, 82:1077–1094
Hulton 2016	Hulton S.A., The primary hyperoxalurias: a practical approach to diagnosis and treatment, <i>Int J Surg.</i> 2016, 36(Pt D):649-654
Hulton 2021	Hulton S.A., Lumasiran: expanding the treatment options for patients with primary hyperoxaluria type 1, <i>Expert Opinion on Orphan Drugs</i> 2021, 9:7-10, 189-198
ILLUMINATE-A (Garrelfs 2021)	Garrelfs S. F., Frishberg Y., Hulton S. A., Lumasiran, an RNAi therapeutic for primary hyperoxaluria type 1, <i>New England journal of medicine</i> 2021, 384(13), 1216-1226.

Referencja	Opis bibliograficzny
ILLUMINATE-B (Sas 2022)	Sas D. J., Magen D., Hayes W. i in., Phase 3 trial of lumazyran for primary hyperoxaluria type 1: A new RNAi therapeutic in infants and young children. Genet Med. 2022; 24(3):654-662
ILLUMINATE-C (Michael 2022)	Michael M., Groothoff J. W., Shasha-Lavsky H., Lumasiran for advanced primary hyperoxaluria type 1: phase 3 ILLUMINATE-C trial, American Journal of Kidney Diseases 2022
Janjua 2011	Janjua H.S., Mahan J.D., Growth in chronic kidney disease, Adv Chronic Kidney Dis. 2011, 18(5): 324-331
KDIGO 2021	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Management of Glomerular Diseases, Kidney Int Suppl. 2021
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, https://klasyfikacje.stat.gov.pl/static/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 29.10.2025 r.)
Klasyfikacja ICD-11	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11, https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd11/99ICD1/2023-01/mms/element/692812009/code/5C51.20 (data dostępu: 29.10.2025 r.)
KSR 2022	O'Meara S., Al M., Wetzelaer P. i in., Lumasiran for treating primary hyperoxaluria type 1 [ID3765]: a Highly Specialised Technology Evaluation, York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd, 2022.
Lawrence 2020	Lawrence J.E., Wattenberg D.J., Primary Hyperoxaluria: The Patient and Caregiver Perspective, Clin J Am Soc Nephrol. 2020, 15(7):909-911
Lorenz 2013	Lorenz E.C., Michet C.J., Milliner D.S., Lieske J.C., Update on oxalate crystal disease, Curr Rheumatol Rep. 2013, 15(7):340
Maldonado 2002	Maldonado I., Prasad V., Reginato A.J., Oxalate crystal deposition disease, Curr Rheumatol Rep. 2002, 4(3):257-264
Mandrule 2014	Mandrule G., van Woerden C.S., Berchialla P. i in., Data from a large European study indicate that the outcome of primary hyperoxaluria type 1 correlates with the AGXT mutation type, Kidney Int. 2014, 86(6):1197-1204
Martin-Higueras 2017	Martin-Higueras C., Torres A., Salido E., Molecular therapy of primary hyperoxaluria, J Inherit Metab Dis. 2017, 40(4):481-489
Massey 2003	Massey L.K., Dietary influences on urinary oxalate and risk of kidney Stones, Front Biosci 2003, 8:s584-594
Metry 2021	Metry E.L., van Dijk L.M.M., Peters-Sengers H. et al., Transplantation outcomes in patients with primary hyperoxaluria: a systematic review. Pediatr Nephrol. 2021, 36(8):2217-2226
Milliner 2005	Milliner D.S., The primary hyperoxalurias: an algorithm for diagnosis, Am J Nephrol. 2005, 25(2): 154-160
Milliner 2020	Milliner D.S., McGregor T.L., Thompson A, i in., Endpoints for clinical trials in primary hyperoxaluria, Clin J Am Soc Nephrol. 2020, 15(7):1056-1065
Milliner 2021	Milliner D.S., Cochat P., Hulton S.A. i in., Plasma oxalate and eGFR are correlated in primary hyperoxaluria patients with maintained kidney function-data from three placebo-controlled studies, Pediatr Nephrol. 2021, 36(7):1785-1793
Milliner 2024	Milliner D.S., Harris P.C., Sas D.J. i in., Primary Hyperoxaluria Type 1, 2002 Jun 19 [Updated 2024 Aug 15]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025
Mookadam 2010	Mookadam F., Smith T., Jiamsripong P. i in., Cardiac abnormalities in primary hyperoxaluria, Circ J. 2010, 74(11):2403-2409
Mujais 2009	Mujais S.K., Story K., Brouillette J. i in., Health-related quality of life in CKD patients: correlates and evolution over time, Clin J Am Soc Nephrol. 2009, 4(8):1293-1301

Referencja	Opis bibliograficzny
Mulay 2013	Mulay S.R., Kulkarni O.P., Rupanagudi K.V. i in., Calcium oxalate crystals induce renal inflammation by NLRP3-mediated IL-1beta secretion, J Clin Invest 2013, 123(1):236-246
Mykytiv 2018	Mykytiv V, Campoy Garcia F., Anemia in patient with primary hyperoxaluria and bone marrow involvement by oxalate crystals, Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2018;11(2):118-121
Nagara 2013	Nagara M., Tiar A., Ben Halim N. i in., Mutation spectrum of primary hyperoxaluria type 1 in Tunisia: implication for diagnosis in North Africa, Gene 2013, 527(1):316-320
NDT 2012	Cochat P., Hulton S.A., Acquaviva C. i in., Primary hyperoxaluria type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment, Nephrol Dial Transplant 2012, 27(5): 1729-1736.
Nematollahi 2015	Nematollahi P., Mohammadzadeh F., Primary hyperoxaluria diagnosed based on bone marrow biopsy in pancytopenic adult with end stage renal disease, Case Rep Hematol. 2015, 2015:402947
NICE Oxlumo 2023	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lumasiran for treating primary hyperoxaluria type 1, Highly specialised technologies guidance Reference number: HST25; April 2023
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r.
Orphanet 2025	Orphanet: Primary hyperoxaluria, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=416 (data dostępu: 29.10.2025 r.)
Pfau 2020	Pfau A., Wytopil M., Chauhan K. i in., Assessment of plasma oxalate concentration in patients with CKD, Kidney International Reports 2020, 5(11), 2013-2020.
Phillips 2009	Phillips B., Ball C., Sackett D., i in., Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009
Program lekowy B.129.FM	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. – Załącznik B.129.FM.
PubChem 2025	PubChem. Compound summary: oxalate. Computed by PubChem 2.2 (PubChem release 2025.09.15) https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oxalate (data dostępu: 29.10.2025 r.).
Raport TLI AOTMiT 2025	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Oxlumo® (lumazyran) we wskazaniu zgodnym z zapisami programu lekowego B.129.FM Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8), Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego Nr: DIPOTM.425.1.2025
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Ryden 2022	Ryden A., Nolan S., Maher J. i in., Understanding the patient experience of chronic kidney disease stages 2–3b: a qualitative interview study with Kidney Disease Quality of Life (KDQOL-36) debrief, BMC Nephrol 2022, 23(201)
Sas 2019	Sas D.J., Harris P.C., Milliner D.S. Recent advances in the identification and management of inherited hyperoxalurias. Urolithiasis. 2019, 47(1):79-89
Shah 2020	Shah R.J., Vaughan L.E., Enders F.T. i in., Plasma oxalate as a predictor of kidney function decline in a primary hyperoxaluria cohort, Int J Mol Sci. 2020, 21(10)

Referencja	Opis bibliograficzny
Soliman 2017	Soliman N.A., Nabhan M.M., Abdelrahman S.M. i in., Clinical spectrum of primary hyperoxaluria type 1: experience of a tertiary center, Nephrol Ther. 2017, 13(3):176-182
Soliman 2022	Soliman NA, Mabrouk S. Primary hyperoxaluria type 1 in developing countries: novel challenges in a new therapeutic era. Clin Kidney J. 2022 May 17;15(Suppl 1):i33-i36
Tang 2014	Tang X., Lieske J.C., Acute and chronic kidney injury in nephrolithiasis, Curr Opin Nephrol Hypertens. 2014, 23(4):385-390
Tang 2015	Tang X., Bergstralh E.J., Mehta R.A. i in., Nephrocalcinosis is a risk factor for kidney failure in primary hyperoxaluria, Kidney Int. 2015, 87(3):623-631
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Wang 2021	Wang X., Danese D., Brown T., i in., Primary Hyperoxaluria Type 1 Disease Manifestations and Healthcare Utilization: A Multi-Country, Online, Chart Review Study. Front. Med. 8:703305, 2021
Wang 2016	Wang C., Lu J., Lang Y. i in., Two novel AGXT mutations identified in primary hyperoxaluria type-1 and distinct morphological and structural difference in kidney Stones, Sci Rep. 2016, 6:33652
Wesseling-Perry 2013	Wesseling-Perry K., Bone disease in pediatric chronic kidney disease, Pediatr Nephrol. 2013, 28(4):569-576
Wong 2012	Wong C.J., Moxey-Mims M., Jerry-Fluker J. i in., CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings, Am J Kidney Dis. 2012, 60(6):1002-1011
Zhao 2016	Zhao F., Bergstralh E.J., Mehta R.A. i in., Predictors of incident ESRD among patients with primary hyperoxaluria presenting prior to kidney failure, Clin J Am Soc Nephrol. 2016, 11(1):119-126
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AOTMiT 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Oxlumo® (lumazyran) we wskazaniu leczenia pierwotnej hiperoksalurii typu 1 we wszystkich grupach wiekowych, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_014.pdf (data dostępu: 17.07.2025 r.)
AWMSG 2021	All Wales Medicines Strategy Group, lumasiran (Oxlumo®), Date of issue: 25/02/2021, https://awtc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/lumasiran-oxlumo/ (data dostępu: 29.10.2025 r.).
CADTH 2023	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH Reimbursement Recommendation Lumasiran (Oxlumo), Canadian Journal of Health Technologies 2023
EAU 2025	Skolarikos A., Jung, A., Neisius A., i in., EAU Guidelines on Urolithiasis, European Association of Urology 2025
ERKNet 2023	Groothoff J.W, Metry E., Deesker L., i in., Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. Nature Reviews Nephrology. 19. 1-18
G-BA 2021	Gemeinsamer Bundesausschuss, Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Lumasiran (Hyperoxaluria)
HAS 2021	Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Summary, Lumasiran (Oxlumo) 94.5 mg/0.5 mL solution for injection, First assessment, 2021
NDT 2012	Cochat P., Hulton S.A., Acquaviva C. i in., Primary hyperoxaluria type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment, Nephrol Dial Transplant 2012, 27(5): 1729-1736.

Referencja	Opis bibliograficzny
NICE 2023	National Institute For Health And Care Excellence, Lumasiran for treating primary hyperoxaluria type 1, 2023
OHF 2024	Michael M, Harvey E, Milliner DS, Frishberg Y, Sas DJ, Calle J, Copelovitch L, Penniston KL, Saland J, Somers MJG, Baum MA. Diagnosis and management of primary hyperoxalurias: best practices. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2024 Nov;39(11):3143-3155.
PBAC 2025	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Public Summary Document – March 2025 PBAC Meeting, LUMASIRAN, Solution for subcutaneous injection 94.5 mg in 0.5 mL Oxlumo®, Medison Pharma Australia Pty Ltd
PTU 2021	Frankowicz M., Bryks-Laszkowska A., Felberg K., European Association of Urology Guidelines 2021 edition, polskie tłumaczenie europejskich wytycznych z 2021 roku
SMC 2023	Scottish Medicines Consortium, Lumasiran solution for injection (Oxlumo®), 2023