



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Oxlumo (lumasiranum)**
we wskazaniu:

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

Analiza weryfikacyjna

DIPOTM.423.1.3.2025

Data ukończenia: 1 grudnia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Medison Pharma sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Medison Pharma sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Medison Pharma sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż Podmiot Odpowiedzialny) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy. Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907).

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

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

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

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

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

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

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

AAP	poziom dowodów
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AGT	aminotransferaza alaninowo-glioksalanowa (alanineglyoxylate aminotransferase)
AKL	analiza kliniczna
ALAT	aminotransferaza alaninowa
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AUA	Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne (American Urological Association)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
b/d	brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet
BSA	powierzchnia ciała (body surface area)
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CCA	analiza konsekwencji kosztów (cost consequences analysis)
CLKT	połączona transplantacja wątroby i nerki (combined liver-kidney transplantation)
CKD	przewlekła choroba nerek (chronic kidney disease)
Cr	kreatynina
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DB	faza podwójnie zaślepiona badania (double blind period)
EAU	Europejskie Towarzystwo Urologiczne (European Association of Urology)
ECM	ustalone postępowanie kliniczne (established clinical management)
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D-5L	pięciopoziomowy europejski kwestionariusz dotyczący pięciu wymiarów jakości życia (European Quality of Life 5-Dimensions 5-Levels for Youth)
EQ-5D-Y	pięciopoziomowy europejski kwestionariusz dotyczący pięciu wymiarów jakości życia u młodzieży (
ERKNet	Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich Chorób Nerek (European Rare Kidney Disease Reference Network)
ESRD	schyłkowa choroba nerek (end-stage renal disease)
GalNAc	N-acetylogalaktozamina (N-acetylgalactosamine)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GGN	górną granicę normy
GO	oksydaza glikolanowa (glycolate oxidase)
HAS	Haute Autorité de Santé
HAO1	oksydaza hydrokys kwasów 1 (hydroxyacid oxidase)
HBV	wirusowe zapalenie wątroby typu B
HCV	wirusowe zapalenie wątroby typu C
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (human immunodeficiency virus)
HRQoL	jakość życia zależna od stanu zdrowia (health related quality of life)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IHE	Instytut Ekonomiki Zdrowia (Institute of Health Economics)
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (international normalized ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LE	poziom dowodów (level of evidence)

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LSM	średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (least squares mean)
LSMD	różnica średnich liczonych metodą najmniejszych kwadratów (least squares mean difference)
LUM	lumazyran
MD	średnie odchylenie (mean deviation)
MDRD	modyfikacja diety w chorobach nerek (modification of diet in renal disease)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
OBS	okres obserwacji
OHF	Fundacja ds. oksalozy i hiperoksalurii (Oxalosis and Hyperoxaluria Foundation)
OLE	przedłużona, otwarta faza badania (open label extension)
PChN	przewlekła choroba nerek
PH	pierwotna hiperoksaluria (primary hyperoxaluria)
PH1	pierwotna hiperoksaluria typu 1 (primary hyperoxaluria type 1)
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
POx	stężenie szczawianu w osoczu (plasma oxalate)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RNAi	interferujący kwas rybonukleinowy (interfering ribonucleic acid)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWE	rzeczywista praktyka kliniczna (real world evidence)
SEM	błąd standardowy średniej (standard error of the mean)
siRNA	mały interferujący kwas rybonukleinowy (small interfering ribonucleic acid)
SLKT	sekwencyjna transplantacja wątroby i nerki (sequential liver–kidney transplantation)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UOx	stężenie szczawianu w moczu (urine oxalate)
UOx:Cr	dobowy stosunek stężenia szczawianów do kreatyniny w moczu (24 h urine oxalate:creatinine ratio)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	14
3.1. Technologia wnioskowana	14
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.1.2. Ocena badań	31
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
5. Ocena analizy ekonomicznej	42
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	42
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	43
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	44
5.2.2. Wyniki analizy progowej	45
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	45
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	47
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	48
6. Ocena analizy wpływu na budżet	49
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	49
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	49
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	49
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	49
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	49
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	50
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	52
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	52

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	56
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	61
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	63
10.	Źródła	64

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.10.2025 r
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2216.2025.4.DGO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Oxlumo, Lumasiranum, roztwór do wstrzykiwań, 94,5 mg/0,5 ml, 1 fiol., GTIN: 08720165814138.
- Wnioskowane wskazanie:
Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Grupa limitowa:

- 1238.0, Lumazyran

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Alnylam Netherlands B.V.

Antonio Vivaldistraat 150

1083 HP Amsterdam

Holandia

Wnioskodawca

Medison Pharma Sp. z o.o.

Hrubieszowska 2

01-209 Warszawa

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Oxlumio (lumasiranum) w ramach istniejącego programu lekowego B.129.FM Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8). Treść wnioskowanego programu lekowego (PL) uległa zmianie względem obecnie obowiązującego PL. W związku z tym w zleceniu Ministerstwa Zdrowia zawarto prośbę o przeanalizowanie zmian dotyczących rozszerzenia populacji w programie.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Oxlumo (lumasiranum) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Schemes*, RSS) zawiera ograniczoną liczbę mechanizmów w porównaniu do aktualnie obowiązujących rozwiązań. Wnioskodawca zobowiązuje się jedynie do:

W aktualnie obowiązującym RSS zagwarantowano:

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego OxluMo

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	Oxlumo					bezpłatnie	n/d
Z RSS	roztwór do wstrzyknięć podskórnych 94,5 mg/0,5ml; 1 fiol. 0,5 ml						

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania. n/d – nie dotyczy

Problem zdrowotny

E74.8 Pierwotna hiperoksaluria typu 1

Pierwotna hiperoksaluria typu 1 (PH1) to monogenowa choroba metaboliczna o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym, w przebiegu której dochodzi do endogennej nadprodukcji szczawianu i następowego ekscesywnego wydalania tej substancji z moczem, czyli hiperoksalurii. Przyczyną PH1 są mutacje genu kodującego specyficzny dla hepatocytów peroksosomalny enzym – aminotransferazę alaninowo-glioksalanową (AGT). W zależności od typu mutacji, których dotychczas zidentyfikowano ponad 200, dochodzi do całkowitego lub częściowego braku aktywności AGT. W tym ostatnim przypadku może to wynikać z nieprawidłowej, mitochondrialnej lokalizacji enzymu (mistargeting). Powstała enzymopatia zaburza wątrobowy metabolizm glioksalanu i skutkuje nadprodukcją szczawianu w tym narządzie. PH1 jest chorobą ultrarazadką o zróżnicowanej geograficznie epidemiologii. Stanowi najczęstszy typ pośród pierwotnych hiperoksalurii, odpowiadając za około 80% przypadków. Zapadalność na PH1 w krajach zachodnioeuropejskich i USA szacowana jest na ok. 1:120.000 żywych urodzeń, a chorobowość – na 1-3 przypadki na 1 milion populacji. W Polsce w ostatnich 25 latach zidentyfikowano 15 chorych z PH1, co sugeruje znacznie mniejszą zapadalność na tę chorobę w porównaniu do powyższych statystyk. Nie można jednak wykluczyć istnienia niezdiagnozowanych przypadków.³

Alternatywne technologie medyczne

W celu utrzymania funkcji nerek niezbędne jest wczesne i intensywne leczenie, które polega na minimalizacji złogów szczawianu wapnia. Odnalezione wytyczne kliniczne (EAU 2025, ERKNet 2023, OHF 2024) zalecają u wszystkich chorych z pierwotną hiperoksalurią typu 1 stosowanie obfitej diurezy i diety ubogoszczawianowej, podawanie witaminy B₆ (pirydoksyny) oraz leczenie inhibitorami krystalizacji szczawianu wapnia (cytrynian, pirofosforan, magnez) – opcje nier refundowane.

Wytyczne również wskazują lumazyran jako opcję leczenia, zalecając go jako terapię modyfikującą przebieg choroby (zmniejszenie endogennej produkcji szczawianów) w przypadku braku odpowiedzi na pirydoksynę u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W przypadku obecności mutacji świadczącej o braku odpowiedzi na pirydoksynę leczenie RNAi zalecane jest również w bardziej zaawansowanych stadiach choroby (eGFR <30 ml/min/1,73 m²). W związku z tym, u chorych z PH i zachowaną funkcją nerek, przy dostępności terapii RNAi redukującej nadprodukcję szczawianu, nie rekomenduje się przeszczepienia wątroby. Natomiast w przypadku progresji do niewydolności nerek należy rozważyć dializoterapię oraz przeszczepienie nerki wraz z wątrobą.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wystąpiono z prośbą o opinię do dwóch ekspertów: Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii – prof. dr hab. Magdaleny Krajewskiej (Ekspert 1) oraz Konsultanta Wojewódzkiego w zakresie nefrologii dziecięcej – prof. dr hab. n. med. Przemysław Sikory (Ekspert 2). Do chwili zakończenia prac nad raportem wpłynęły odpowiedzi od obu Ekspertów. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Eksperci zgodnie rekomendują finansowanie lumazyranu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. W opinii Eksperta 2 proponowane zmiany w Programie Lekowym, z drobnymi modyfikacjami, są zasadne. Ekspert 1 nie przedstawił uwag do proponowanych zmian.

Według Eksperta 2 liczba pacjentów z pierwotną hiperoksalurią typu 1 w Polsce wynosi 10 osób a liczba nowych zachorowań w ciągu roku to 0-2 przypadki. Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi 70%, zarówno w I, jak i II i III roku. Jako istotne punkty końcowe w rozpatrywanej populacji pacjentów wskazuje się: redukcję wydalania szczawianów z moczem, spowolnienie postępu przewlekłej choroby nerek (PChN) mierzoną wskaźnikiem eGFR, ocenę kliniczną pozanerkowych powikłań układowej oksalozy (ocena poziomu szczawianów w osoczu), spowolnienie postępu PChN wskutek rozwoju nefropatii szczawianowej.

Ekspert 2 wskazuje nedozyran oraz pirydoksynę (wit. B₆) jako technologie opcjonalne względem ocenianej technologii, obecnie stosowane w analizowanym wskazaniu. Zaznacza jednak, że leczenie nedozyranem w Polsce nie jest dostępne. Ekspert 1 wymienia natomiast pirydoksynę oraz przeszczepienie wątroby. Ekspert 2 szacuje odsetek chorych aktualnie stosujących pirydoksynę na 10% a odsetek pacjentów z PH1, u których lek jest skuteczny, tzw. pirydoksynowrażliwych – na <30% pacjentów. Zgodnie z wiedzą Eksperta – aktualnie w Polsce jest 1 pacjent wrażliwy na pirydoksynę. W ramach postępowania wspomagającego Ekspert 2 wymienia obfitą podaż płynów i stosowanie cytrynianu potasu.

³ P. Sikora, *Pierwotna hiperoksaluria typu 1- charakterystyka kliniczna i nowe opcje terapeutyczne*. Lekarz Wojskowy. 2023;101(2):87–90. doi:10.53301/lw/161924.

Jako populację pacjentów, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia LUM Ekspert 2 wskazuje chorych opornych na leczenie pirydoksyną.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Kluczowe dowody naukowe dla oceny efektywności klinicznej lumazyranu stanowią wyniki badań ILLUMINATE-A, ILLUMINATE-B oraz ILLUMINATE-C.

Wyniki dla pacjentów z PChN w stadium I-III (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²)

Badanie ILLUMINATE-A było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem kontrolowanym placebo, obejmującym 39 pacjentów – dorosłych oraz dzieci w wieku ≥ 6 lat, z rozpoznaniem PH1. W 6-miesięcznym okresie obserwacji wykazano istotną redukcję dobowego wydalania szczawianów z moczem – średnio o około 53,5% (95% CI: -62,3; -44,8%; $p < 0,001$) względem wartości wyjściowej w porównaniu z placebo (LUM: 65,4% vs PLC: 11,8%). Efekt utrzymywał się w 30-miesięcznym okresie obserwacji (redukcja na poziomie 54%). Większość pacjentów leczonych lumazyranem osiągnęła po 6 m-cach stężenie szczawianów w moczu $\leq 1,5$ GGN (84% vs 0%, $p < 0,001$). Wyniki z dłuższego okresu obserwacji wskazują jednak, że odsetek ten zmniejszał się w czasie – z 87,5% po 12 miesiącach do 63,2% po 60 miesiącach. W grupie lumazyranu zaobserwowano również istotną statystycznie redukcję stężenia szczawianów w osoczu, która utrzymywała się w dłuższym okresie obserwacji (60 m-cy). Ponadto, zaobserwowano korzyści z leczenia LUM w zakresie wskaźnika zdarzeń związanych ze złogami w układzie moczowym oraz nasilenia nefrokalcynozy (po 60 miesiącach poprawę obrazu nerek zaobserwowano u 79% badanych). W zakresie funkcji nerek wartości eGFR pozostawały stabilne przez cały okres badania podwójnie zaślepionego oraz do 60 miesięcy leczenia w fazie przedłużonej, zarówno w grupie LUM/LUM, jak i PLC/LUM, oscylując wokół wartości uznanej za prawidłową (≥ 90 ml/min/1,73 m²).

Badanie jednoramienne ILLUMINATE-B, obejmowało 18 pacjentów pediatrycznych < 6 . roku życia (włączano chorych z eGFR > 45 ml/min/1,73 m²). Zaobserwowano redukcję stężenia szczawianów w moczu i osoczu, widoczną już po pierwszym miesiącu leczenia i utrzymującą się do 30. miesiąca (średnia redukcja stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu: 68% po 6 miesiącach i 73% po 30 miesiącach).

Analiza danych z programu lekowego (N=8) i porównanie z badaniem ILLUMINATE-A wskazują, że redukcja wydalania szczawianów była nieco niższa w PL niż w badaniu rejestracyjnym, ale odsetek pacjentów ze zbliżonym do normy wydalaniem po 6 miesiącach był porównywalny. Wskaźnik eGFR pozostawał stabilny, a ze względu na ograniczenia analizy (mała liczba pacjentów, brak porównań z alternatywnymi terapiami) wyniki należy interpretować ostrożnie i kontynuować gromadzenie danych.

Wyniki dla pacjentów z zaawansowaną PChN (stadium IV-V, eGFR < 30 ml/min/1,73 m²)

W badaniu jednoramiennym ILLUMINATE-C, do którego włączono 21 pacjentów z eGFR < 45 ml/min/1,73 m² (w tym 15 dializowanych) po 6 miesiącach leczenia lumazyranem zaobserwowano: w grupie niedializowanej (A) zmniejszenie stężenia szczawianów w osoczu o ok. 33% względem wartości początkowej, w grupie dializowanej (B) zmniejszenie stężenia szczawianów w osoczu o ok. 42%. Efekt utrzymywał się do 24 miesięcy obserwacji (redukcja na poziomie 60% w grupie bez dializ i 30% w grupie dializowanych). Stężenie szczawianów w moczu: w grupie niedializowanej odnotowano redukcję na poziomie 10% po 6 mies.). Wskaźnik eGFR: u pacjentów bez dializoterapii eGFR pozostawał stabilny przez okres obserwacji (spadek o ok. 3,4 ml/min/1,73 m² po 6 mies.). Kamica nerkowa i nefrokalcynoza: zaobserwowano zmniejszenie częstości zdarzeń związanych ze złogami w układzie moczowym oraz poprawę lub stabilizację nefrokalcynozy u większości pacjentów.

W badaniu RWE) zaobserwowano redukcję szczawianów w osoczu (średnio o ok. 30–66% u pacjentów z eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) oraz stabilizację funkcji nerek i poprawę parametrów klinicznych.

Wyniki dla pacjentów po przeszczepie nerki

Dane dotyczące tej grupy są bardzo ograniczone i pochodzą głównie z pojedynczych przypadków w badaniach ILLUMINATE-C, DAILY-LUMA (Sellier-Leclerc 2024) oraz Deesker 2025. W badaniu ILLUMINATE-C u dwóch pacjentów po izolowanym przeszczepieniu nerki odnotowano znaczną redukcję szczawianów w osoczu (do 78,8% i 87,4% względem wartości początkowej po 24 miesiącach), stabilną funkcję przeszczepu (eGFR 24–120 ml/min/1,73 m²) oraz brak nawrotu nefropatii szczawianowej w biopsji przeszczepu. W badaniu DAILY-LUMA 7 pacjentów dializowanych przeszło przeszczepienie przed drugim rakiem leczenia; zmiana stężenia szczawianów u tych pacjentów była zbliżona do wyników opisywanych w badaniach klinicznych (ILLUMINATE-C). Podkreślono, że zakończenie dializ i przeprowadzenie przeszczepienia powinno nastąpić możliwie szybko, aby ograniczyć ryzyko narastania oksalozy ogólnoustrojowej. U większości pacjentów po przeszczepieniu stężenie szczawianów wynosiło poniżej 72 mmol/l. W badaniu Deesker 2025 u jednego pacjenta po przeszczepie nerki odnotowano zmniejszenie stężenia szczawianów w osoczu z 218 do 10 μ mol/l oraz stabilną funkcję przeszczepu (eGFR 51,68 ml/min/1,73 m²).

Ograniczenia

- Mała liczebność próby w badaniach pierwotnych włączonych do analizy.
- Badanie z randomizacją ILLUMINATE-A obejmuje jedynie część populacji kwalifikującej się do programu lekowego – chorzy z eGFR ≥ 30 ml/min/1,73m² (stadium I-III PChN) oraz średnim dobowym wydalaniem szczawianów z moczem $\geq 0,70$ mmol /1,73 m²/24h. Populacja kwalifikująca się do PL obejmuje również pacjentów z PChN w stadium I-III, u których stwierdzono brak skuteczności leczenia pirydoksyną. W badaniu większość pacjentów (56%) była leczona pirydoksyną, nie podano natomiast informacji czy populacja badana obejmowała również chorych, u których stwierdzono brak skuteczności leczenia. W odniesieniu do wieku pacjentów należy zwrócić uwagę, że do badania włączano chorych ≥ 6 r.ż., natomiast w PL – brak ograniczeń wiekowych.
- Znacznie ograniczone dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa lumazyranu dla populacji chorych, dla której wnioskuje się o objęcie programem lekowym poprzez rozszerzenie kryteriów kwalifikacji – chorzy z zaawansowaną chorobą nerek w stadium IV-V (eGFR < 30 ml/min/1,73m²) i/lub po przeszczepieniu nerki (pojedyncze przypadki chorych po przeszczepie).
- Ograniczone dowody naukowe dla populacji pediatrycznej < 6 r.ż., pochodzące wyłącznie z badań jednoramiennych (ILLUMINATE-B, ILLUMINATE-C) oraz badania obserwacyjnego Sellier Leclerc 2024; ponadto odnotowano trudności z uzyskaniem dobowych zbiorów moczu.
- Brak grupy kontrolnej w badaniach ILLUMINATE-B, ILLUMINATE-C i RWE jak również dla pacjentów z eGFR < 30 ml/min/1,73 m² oraz po przeszczepie – wyniki należy interpretować ostrożnie.
- Różnorodność leczenia wspomagającego (dializy, pirydoksyna, cytryniany) może wpływać na wyniki.
- Brak danych dla pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (kryterium wykluczenia w badaniach ILLUMINATE). Zgodnie z ChPL Oxlumo: u osób z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby występuje ryzyko zmniejszonej skuteczności leczenia.
- Wyniki z dłuższego okresu obserwacji (12, 24 miesiące) w badaniu ILLUMINATE-C pochodzą z postera konferencyjnego i abstraktu.
- Wyniki opierają się głównie na parametrach biochemicznych (redukcja szczawianów), a nie na twardych punktach końcowych (przeżycie przeszczepu, progresja PChN).

Analiza bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania lumazyranu oceniono na podstawie badań klinicznych ILLUMINATE-A, ILLUMINATE-B, ILLUMINATE-C oraz danych z rzeczywistej praktyki (RWE). W żadnym z badań nie odnotowano zgonów. Zdarzenia niepożądane występowały u większości pacjentów, najczęściej miały charakter łagodny lub umiarkowany i obejmowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, nieżyt nosa oraz infekcje górnych dróg oddechowych. Przerwanie leczenia było rzadkie: w ILLUMINATE-A dotyczyło 1 pacjenta (3,8%) z powodu objawów niezwiązanych z lekiem, w ILLUMINATE-B nie wystąpiło, a w ILLUMINATE-C odnotowano 2 przypadki (9,5%) związane z przeszczepieniem wątroby lub nerki. W analizie długoterminowej w ILLUMINATE-A (60 miesięcy) zdarzenia niepożądane wystąpiły u 94,9% pacjentów, ciężkie AE u 15,4%, a przerwanie leczenia odnotowano u 2,6%. W ILLUMINATE-B (30 miesięcy) AE wystąpiły u wszystkich pacjentów, ciężkie AE u 5,6%, nie odnotowano przerwania leczenia. W ILLUMINATE-C (24 miesiące) AE wystąpiły u wszystkich leczonych, ciężkie AE u 71,4%, a przerwanie leczenia u 9,5%, głównie w związku z transplantacją narządów. Dane RWE potwierdzają dobrą tolerancję – najczęściej zgłaszano przemijające reakcje w miejscu wstrzyknięcia, bez ciężkich zdarzeń niepożądanych. Ograniczeniami analizy są: brak pełnych danych długoterminowych, mała liczebność próby, ograniczona grupa kontrolna oraz zróżnicowanie populacji, co utrudnia pełną ocenę bezpieczeństwa i uogólnienie wyników.

Analiza ekonomiczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) oraz konsekwencji kosztów (CCA).

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane dowodzące wyższości interwencji nad komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie LUM+ECM w miejsce PLC+ECM jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania LUM+ECM vs PLC+ECM wyniósł z perspektywy płatnika publicznego [redacted] w wariacie z RSS oraz 1 208 330,25 zł/QALY w wariacie bez RSS,

a z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANO] w wariantcie z RSS oraz 1 208 101,56 zł/QALY w wariantcie bez RSS. [REDAKTOWANO] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu (244 821 zł/QALY), wynoszą z perspektywy NFZ [REDAKTOWANO] z RSS/[REDAKTOWANO] bez RSS a z perspektywy wspólnej odpowiednio [REDAKTOWANO] i [REDAKTOWANO]. Oszacowane wartości progowe są [REDAKTOWANO] od wnioskowanej ceny zbytu netto z RSS.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości największy wpływ na wynik miały: [REDAKTOWANO] Parametr o umiarkowanym wpływie to [REDAKTOWANO] a o małym wpływie: [REDAKTOWANO] oraz [REDAKTOWANO].

W wielokierunkowej analizie wrażliwości prawdopodobieństwo, że oceniana technologia będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności), wynosi [REDAKTOWANO]

Analiza ekonomiczna opiera się na ograniczonych danych, co znacząco wpływa na wiarygodność wniosków.

[REDAKTOWANO] Dodatkowo brak długoterminowych danych klinicznych wymusił ekstrapolację w horyzoncie dożywnym, zwiększając niepewność co do trwałości efektu. Rzadkość występowania PH1 powoduje, że całość modelowania obarczona jest większą niepewnością niż w przypadku częstszych chorób.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 2026 roku. [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] W związku z powyższym analitycy Agencji wykonali obliczenia własne w celu oszacowania wpływu na budżet zgodnie z założeniem wnioskodawcy. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o kontynuacji finansowania lumazyranu ze środków publicznych nastąpi [REDAKTOWANO] wydatków płatnika publicznego o około [REDAKTOWANO] zł w 1. roku, około [REDAKTOWANO] zł w 2. roku oraz o około [REDAKTOWANO] zł w 3. roku (z uwzględnieniem RSS). Z kolei w przypadku braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka, prognozowany wzrost wydatków całkowitych wyniesie około 8,3 mln zł w 1. roku, około 12,4 mln zł w 2. roku oraz około 15,4 mln zł w 3. roku.

W BIA wnioskodawcy podano, że szacowanie populacji obejmuje populację zgodną z zapisami programu lekowego. W ramach przeprowadzonej analizy weryfikacyjnej szczegółowo przeanalizowano założenia przyjęte przez wnioskodawcę. Zidentyfikowano, że w szacowaniu populacji docelowej nie uwzględniono pacjentów, którzy będą kwalifikować się do leczenia zgodnie z nowymi, rozszerzonymi kryteriami włączenia. Pominięcie tej grupy pacjentów może nie odzwierciedlać rzeczywistej wielkości populacji.

W związku z powyższym analitycy wykonali obliczenia własne w celu oszacowania populacji obejmującej dodatkowe kryteria włączenia. W ocenie Agencji docelowa populacja może liczyć 11 osób.

Analitycy Agencji oszacowali wpływ na budżet przy założeniu, że liczba pacjentów w 1., 2. i 3. roku analizy będzie wynosić 11. Prognozowany [REDAKTOWANO] wydatków całkowitych, w przypadku uwzględnienia RSS, wyniesie około [REDAKTOWANO] zł w 1. roku, około [REDAKTOWANO] zł w 2. roku oraz około [REDAKTOWANO] zł w 3. roku. Z kolei w przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, prognozowany wzrost wydatków całkowitych wyniesie około 7,5 mln zł w 1. roku, około 6,6 mln zł w 2. roku oraz około 5,7 mln zł w 3. roku.

[REDAKTOWANO] Stabilność wyników analizy podstawowej testowano poprzez 5 scenariuszy analizy wrażliwości. [REDAKTOWANO]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wśród wnioskowanych zmian w zapisach programu lekowego kluczowe zmiany dotyczą kryteriów kwalifikacji i mają na celu rozszerzenie populacji kwalifikującej się do leczenia w programie o populację chorych

z zaawansowaną chorobą nerek w stadium IV-V (eGFR <30 ml/min/1,73m²) i/lub po przeszczepieniu nerki. Zmiany te częściowo znajdują poparcie w wytycznych klinicznych – wytyczne wskazują na zasadność kontynuacji terapii lumazyranem u chorych z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (PChN) lub wymagających dializoterapii. Wytyczne nie odnoszą się natomiast wprost do możliwości stosowania LUM u chorych po przeszczepie nerki. Równocześnie należy zwrócić uwagę na znacząco ograniczone dane kliniczne dla wnioskowanej populacji. Efektywność kliniczna LUM w grupie pacjentów z zaawansowaną PChN oceniana była w jednym badaniu jednoramiennym, przy czym populacja badana nie odpowiadała w pełni populacji wnioskowanej, a dane dot. stosowania LUM u chorych po przeszczepieniu nerki obejmowały jedynie pojedyncze przypadki.

Pozostałe wnioskowane zmiany dotyczą przeciwwskazań do włączenia do programu lekowego poprzez usunięcie zapisów odnoszących się m.in. do: nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (ALT, AST, bilirubina całkowita, INR), zakażenia wirusem HIV lub WZW B lub WZW C, odmowy stosowania antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym, wcześniejszego leczenia lumazyranem. Odnosząc się do proponowanych zmian, należy zwrócić uwagę na brak dowodów klinicznych dla pacjentów z zaburzeniami funkcji wątroby, dodatkowo pacjenci ci byli wykluczani z badań ILLUMINATE.

Proponowane zmiany dotyczą również kryteriów wyłączenia z programu – doprecyzowanie dotychczas obowiązującego kryterium nieskuteczności leczenia lumazyranem, jak również opracowanie analogicznego kryterium dla dodatkowej populacji uwzględnionej w programie, definiującej nieskuteczność leczenia w odniesieniu do stężenia szczawianów w osoczu. Powyższe zmiany wydają się zasadne i znajdują poparcie w wytycznych klinicznych. Ponadto, proponuje się modyfikację kryterium wyłączenia jakim jest ciąża, poprzez dopuszczenie możliwości leczenia lumazyranem przy rozważeniu potencjalnych korzyści i zagrożeń. Powyższe znajduje uzasadnienie w ChPL (dopuszcza się możliwość leczenia kobiet w ciąży), należy jednak zwrócić uwagę na brak dowodów naukowych dot. bezpieczeństwa stosowania LUM u kobiet w ciąży.

W opinii Eksperta proponowane zmiany w Programie Lekowym, z drobnymi modyfikacjami, są zasadne.

Szczegółowe uwagi do zapisów PL zostały przedstawione w rozdz. 7.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na potencjalną korzyść lumazyranu dla pacjentów z pierwotną hiperksalurią typu 1, przy czym nie przedstawiono szczegółowych kryteriów kwalifikacji do terapii. W rekomendacji CDA-AMC zalecono refundację lumazyranu w ocenianym wskazaniu pod warunkiem spełnienia określonych warunków, w tym obniżenia ceny leku. W rekomendacji HAS zalecany poziom refundacji wynosi 65%.

Uwagi dodatkowe

W AKL wnioskodawcy ramię porównawcze dla badania ILLUMINATE-A zostało opisane jako ECM, natomiast zarówno w protokole badania jak i w innych publikacjach dotyczących badania rejestracyjnego jako komparator podano placebo. Należy wskazać, że w obu grupach stosowano ECM. Z uwagi na powyższe w niniejszym raporcie w ocenie analizy klinicznej przyjęto jako ramię porównawcze PLC.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Oxlumo, Lumasiranum, Roztwór do wstrzykiwań, 94,5 mg/0,5 ml, 1 fiol., GTIN: 08720165814138
Kod ATC	A16AX18 Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego i zaburzeniach metabolizmu
Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Lumazyran to dwuniciowy mały interferujący kwas rybonukleinowy (ang. <i>small interfering ribonucleic acid</i> , siRNA), który obniża poziom oksydazy glikolanej (ang. <i>glycolate oxidase</i> , GO) w wyniku działania ukierunkowanego molekularnie na informacyjny kwas rybonukleinowy (mRNA) powstały w wyniku transkrypcji genu kodującego oksydazę hydroksykwasów 1 (ang. <i>hydroxyacid oxidase 1</i> , HAO1) w hepatocytach poprzez zjawisko interferencji RNA. W wyniku obniżenia poziomu GO następuje zmniejszenie ilości dostępnego glioksalanu, który jest substratem w reakcji powstawania szczawianów. Prowadzi to do obniżenia stężenia szczawianów w moczu i w osoczu, które leżą u podłoża objawów chorobowych u pacjentów z PH1. Ponieważ GO w szlaku enzymatycznym znajduje się przed aminotransferazą alaninowo-glioksyalanową (ang. <i>alanineglyoxylate aminotransferase</i> , AGT), której niedobór wywołuje PH1, mechanizm działania lumazyranu jest niezależny od pierwotnej mutacji genu AGXT.
Wnioskowane wskazanie refundacyjne / Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Przedmiotem wniosku jest kontynuacja finansowania produktu leczniczego Oxlumo (lumazyran, LUM) w ramach Programu lekowego B.129.FM „Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)” oraz rozszerzenie zapisów programu o populację chorych z zaawansowaną chorobą nerek w stadium IV-V (eGFR <30 ml/min/1,73m ²) i/lub po przeszczepieniu nerki. Proponowane kryteria kwalifikacji: 1) potwierdzenie choroby PH1 badaniem molekularnym; 2) pacjenci z PH1 i przewlekłą chorobą nerek w stadium I-III (eGFR >30 ml/min/1,73m ²), u których średnie dobowe wydalanie szczawianów z moczem wynosi $\geq 0,70$ mmol /1,73 m ² /24h; 3) pacjenci z PH1 i przewlekłą chorobą nerek w stadium I-III (eGFR >30 ml/min/1,73m ²), u których stwierdzono brak efektywności terapii witaminą B ₆ (pirydoksyną) rozumianej jako redukcja dobowego wydalania szczawianów z moczem $\geq 30\%$ w okresie co najmniej 3- miesięcznym; 4) pacjenci z PH1 z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV-V (eGFR <30 ml/min/1,73m ²) i po przeszczepie nerki, leczeni uprzednio lumazyranem w ramach programu lekowego; 5) pacjenci, u których rozpoznano PH1 w stadium IV-V przewlekłej choroby nerek (eGFR <30 ml/min/1,73m ²) lub po przeszczepie nerki; 6) pisemna świadoma zgoda pacjenta na leczenie; w przypadku pacjentów poniżej 18. roku życia – zgoda opiekuna prawnego. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopada 2020 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie pierwotnej hiperoksalurii typu 1 (ang. <i>primary hyperoxaluria type 1</i> , PH1) we wszystkich grupach wiekowych
Status leku sierociego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs)

Źródło: ChPL Oxlumo, Program lekowy B.129.FM. „Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)”

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU); <https://www.pturol.org.pl/>;
- Europejskie Towarzystwo Urologiczne (ang. web: *European Association of Urology*, EAU); <https://uroweb.org/>;

- Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich Chorób Nerek (ang. *European Rare Kidney Disease Reference Network*, ERKNet); <https://www.erknet.org/>;
- Fundacja ds. oksalozy i hiperoksalurii (ang. *Oxalosis and Hyperoxaluria Foundation*, OHF); <https://ohf.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE); <https://www.nice.org.uk>;
- Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne (ang. *American Urological Association*, AUA); <https://www.auanet.org/>.

Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie wolnotekstowe przy wykorzystaniu wyszukiwarki internetowej. Zastosowano następujące słowa kluczowe: „hyperoxaluria” / „PH1” / „guidelines”. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.11.2025 r. i ograniczono je do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, tj. opublikowanych po roku 2020. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano następujące dokumenty wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu:

- polskie:
 - Wytyczne dotyczące leczenia chorób układu moczowo-płciowego u dzieci Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTU) z 2021 r.;
- międzynarodowe:
 - Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia kamicy układu moczowego Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU) z 2025 r.;
 - Wytyczne dotyczące leczenia pierwotnej hiperoksalurii Europejskiej Sieci Referencyjnej ds. Rzadkich Chorób Nerek (ERKNet) oraz Europejskiego Konsorcjum ds. Hiperoksalurii (OxalEurope) z 2023 r.;
 - Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w pierwotnej hiperoksalurii opracowane przez Fundację na Rzecz Oksalozy i Hiperoksalurii (OHF) w 2024 r.

Zalecenia ogólne dla pacjentów z PH1 obejmują wymuszenie obfitej diurezy, ograniczenie spożycia szczawianów oraz regularne przyjmowanie wapnia. Opcje terapeutyczne obejmują stosowanie RNAi (w tym lumazyranu), pirydoksyny (wit. B₆), cytrynianów, przy czym jedynie RNAi jest terapią przyczynową, umożliwiającą osiągnięcie głównego celu leczenia, jakim jest zmniejszenie endogennej produkcji szczawianów. Lumazyran został wymieniony w wytycznych EAU 2025, ERKNet / OxalEurope 2023 oraz OHF 2024. W polskich wytycznych PTU 2021 lumazyran nie został uwzględniony, co może wynikać z faktu, iż rejestracja leku miała miejsce w czasie, kiedy trwały prace nad wytycznymi. Leczenie lumazyranem jest zalecane w przypadku braku odpowiedzi na pirydoksynę (EAU 2025, OHF 2024). Wytyczne ERKNet/Oxal 2023 w sposób bardziej szczegółowy wskazują grupy pacjentów, u których zaleca się stosowanie lumazyranu. Obejmują one: 1) pacjentów z PH1, niezależnie od wieku ORAZ z brakiem odpowiedzi biochemicznej na pirydoksynę lub obecną mutacją świadczącą o braku odpowiedzi na pirydoksynę ORAZ wydalanie szczawianów z moczem >1,5xGGN ORAZ występuje fenotyp kliniczny PH1, charakteryzujący się czynną kamicą nerkową ORAZ/LUB nefrokalcynozą ORAZ/LUB upośledzeniem czynności nerek; 2) pacjentów z PH1, niezależnie od wieku, z obecną mutacją świadczącą o braku odpowiedzi na pirydoksynę i eGFR <30 ml/min/1,73 m². Nie zaleca się natomiast stosowania leczenia RNAi u chorych z PH, którzy odpowiadają na leczenie pirydoksyną i ze stężeniem szczawianów w moczu w zakresie normy. Zgodnie z wytycznymi OHF 2024 zaleca się kontynuowanie terapii u chorych z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek lub wymagających dializoterapii, jeśli udokumentowano redukcję stężenia szczawianów w osoczu. U pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach choroby rozważa się wdrożenie terapii nerkozastępszej oraz przeszczepienie wątroby i/lub nerki. W żadnych wytycznych nie odniesiono się do możliwości stosowania lumazyranu u chorych po przeszczepieniu nerki.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
polskie	
PTU 2021	Leczenie chorób układu moczowo-płciowego u dzieci – „Wytyczne Urologii Dziecięcej” (tłumaczenie wytycznych EAU z 2021 r.) <u>Zalecenia ogólne</u> • Leczenie hiperoksalurii polega na wymuszeniu obfitej diurezy, ograniczeniu spożycia szczawianów i regularnym przyjmowaniu wapnia. [LE: 4]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Pirydoksyna</u> - Pirydoksyna może być użyteczna w zmniejszaniu stężenia szczawianów w moczu, szczególnie w pierwotnej hiperoksalurii. [LE: 4] <u>Cytryniany</u> - Podawanie cytrynianu zwiększa aktywność inhibitorów krystalizacji w moczu. [LE: 4] Poziom dowodów (LE) - zgodnie z klasyfikacją systemową zmodyfikowaną przez Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence
	zagraniczne i międzynarodowe
EAU 2025	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia kamicy układu moczowego 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: - pirydoksynę [poziom dowodów: 3, siła rekomendacji: mocna] lumazyran (RNAi) – zalecany u pacjentów z PH1 w przypadku braku odpowiedzi na pirydoksynę [poziom dowodów: 1b, siła rekomendacji: mocna] - hiperdiurezę; - cytryniany alkaliczne; - magnez. Schematy terapeutyczne: - pirydoksyna: 5–20 mg/kg/dobę w zależności od stężenia szczawianów w moczu i tolerancji pacjenta, - cytrynian alkaliczny: 3,25–9,75 g/dobę u dorosłych, 0,1–0,15 mg/kg/dobę u dzieci, - magnez: 200–400 mg/dobę (nie stosować w przypadku niewydolności nerek), lumazyran: wstrzyknięcie podskórne, dawka i częstotliwość dostosowane do masy ciała i czasu trwania leczenia: - dawka początkowa: - masa ciała <10 kg: 6 mg/kg - masa ciała 10–20 kg: 6 mg/kg - masa ciała >20 kg: 3 mg/kg - podanie raz w miesiącu przez 3 miesiące - dawka podtrzymująca (miesiąc po dawce początkowej): - masa ciała <10 kg: 3 mg/kg raz w miesiącu - masa ciała 10–20 kg: 6 mg/kg co 3 miesiące - masa ciała >20 kg: 3 mg/kg.
ERKNet / OxalEurope 2023	Leczenie pierwotnej hiperoksalurii <u>Zalecenia ogólne</u> - 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]; - Zaleca się hiperhydratację (u dorosłych: 3,5-4,0 l płynów/dobę, u dzieci: 2-3 l/m² 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]. <u>Terapia RNAi (lumazyran, nedosiran)</u> - U chorych z PH1 należy zawsze rozważyć korzyść ze stosowania leczenia RNAi w stosunku do potencjalnego długoterminowego ryzyka [AAP: X; siła rekomendacji: mocna]; - Zaleca się leczenie za pomocą RNAi w przypadku, gdy: - 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 kamicią 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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	chorego co 6 mies. i przerwać terapię, jeśli wystąpiło zdarzenie niepożądane o ciężkim nasileniu lub pogorszenie stanu klinicznego związane z leczeniem RNAi*; - 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]; 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 3 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*; - 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 (stadium 5D), czekających na genetyczne potwierdzenie choroby [AAP: B; siła rekomendacji: mocna]; 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. - Rozważenie leczenia za pomocą RNAi sugeruje się w przypadku, gdy: - PH1 jest uwarunkowane genetycznie u chorych w każdym wieku ORAZ - stwierdzono częściową odpowiedź biochemiczną na pirydoksynę do stężenia szczawianów w moczu >1,5xGGN ORAZ - chorzy wykazują fenotyp kliniczny PH1, charakteryzujący się czynną kamicią nerkową ORAZ/LUB nefrokalcynozą ORAZ/LUB upośledzeniem czynności nerek [AAP: B; siła rekomendacji: umiarkowana]; - Rozważenie leczenia za pomocą RNAi sugeruje się również w przypadku, gdy: - PH1 jest uwarunkowane genetycznie ORAZ - potwierdzony biochemicznie brak odpowiedzi na pirydoksynę LUB obecna mutacja świadcząca o braku odpowiedzi na pirydoksynę ORAZ - wydalanie szczawianu z moczem >1,5xGGN ORAZ - 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 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 rozważenie innych leków badanych w trakcie badań klinicznych (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]. Pirydoksyna - U wszystkich chorych z PH1 rekomenduje się ocenę odpowiedzi na leczenie pirydoksyną oraz dostosowanie dawki na podstawie stężenia szczawianów w moczu [AAP: A; siła rekomendacji: mocna]. Pirydoksyna jest skuteczna w obniżaniu wydalania szczawianów z moczem u chorych z PH1. 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. Cytryniany 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]. Dializoterapia - Sugeruje się rozważenie terapii nerkozastępczej zanim rozwinie się niewydolność nerek u chorych z PH1 z dużym ryzykiem oksalozu układułowej z powodu wysokiego stężenia szczawianów lub chorób współistniejących [AAP: X; siła rekomendacji: umiarkowana]; - 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];

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• 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]. <u>Przeszczepienie</u> • Przeszczepienie wątroby spowodowane PH należy zawsze wykonywać z całkowitym usunięciem wątroby [AAP: A; siła rekomendacji: mocna]; • 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 m²), 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]. <u>Poziom dowodów (AAP):</u> 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)
OHF 2024	Diagnostyka i leczenie pierwotnej hiperoksalurii na wszystkich etapach choroby <u>Zalecenia ogólne</u> • 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 (g-tube); ◦ 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). <u>Terapia RNAi (lumazyran, nedosiran)</u> • 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. <u>Pirydoksyna</u> • 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 (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 ≥30% redukcja wydalania szczawianu. Jednak należy rozważyć kontynuację leczenia pirydoksyną, jeśli występuje utrzymujący się spadek ≥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.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Cytryniany</u> 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 m² należy rozważyć cytrynian sodu lub wodorowęglan sodu. <u>Dializoterapia</u> - Zaleca się rozpoczęcie dializoterapii w przypadku stężenia szczawianu w osoczu (POx) >30-45 μmol/l oraz wartości eGFR <30 ml/min/1,73 m² u chorych z PH1 lub eGFR <20 ml/min/1,73 m² 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 nie jest zalecana jako monoterapia, ale można ją rozważyć wspomagająco z hemodializą, jeśli hemodializa 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; - hemodializa jest niemożliwa do przeprowadzenia. <u>Przeszczepienie</u> - 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 leczonych 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 u chorych z 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; <u>Inne terapie</u> Leki hamujące krystalizację szczawianu wapnia w drogach moczowych - magnez w postaci tlenku, glukonianu lub węglanu. <i>Nie określono poziomu dowodów ani siły rekomendacji.</i>

* Pogorszenie należy oceniać indywidualnie w kontekście każdego chorego; powtarzające się ataki spowodowane wcześniej istniejącymi złoami 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

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
ECM (ustalone postępowanie kliniczne) W ramach ECM w praktyce klinicznej stosowane jest leczenie objawowe (wspomagające), w tym m.in. stosowanie terapii pirydoksyną, obniżającą stężenie szczawianów w moczu, cytrynianów zapobiegających krystalizacji szczawianów, wapnia i magnezu oraz ograniczenie spożycia szczawianów, wymuszanie obfitej diurezy oraz stosowanie odpowiedniej diety. Dodatkowo, w związku z objawami będącymi efektem obciążenia innych niż nerki układów i narządów stosuje się leczenie dostosowane indywidualnie do potrzeb klinicznych chorego.	We wszystkich analizach jako komparator zastosowano standardową opiekę (ECM), przy czym wnioskodawca wskazał, że reprezentuje ją pirydoksyną.	„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 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.”	Wybór komparatorów prawidłowy, niepełny. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi głównym celem leczenia PH jest zmniejszenie endogennej produkcji szczawianów, co jest możliwe przy zastosowaniu nowych terapii opartych na interferencji RNA (RNAi), w tym ocenianego lumazyranu oraz nedosiranu. Oprócz ww. terapii zalecanych w leczeniu PH1 stosuje się opiekę standardową (ECM), obejmującą m.in. odpowiednią dietę, hiperhydratację, stosowanie pirydoksyny (wit. B ₆), obniżającej stężenie szczawianów w moczu oraz cytrynianów. Biorąc pod uwagę, że w odniesieniu do zalecanych substancji wytyczne kładą nacisk głównie na stosowanie pirydoksyny, wybór witaminy B ₆ jako terapii odzwierciedlającej ECM wydaje się podejściem prawidłowym. Dodatkowo jedynie pirydoksyna posiada wskazanie rejestracyjne dla przedmiotowej populacji. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, w populacji pacjentów z bardziej zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (stadium IV–V) komparatorami są również dializoterapia oraz przeszczep wątroby i nerki. Jako aktualnie stosowane technologie we wnioskowanym wskazaniu Ekspert wskazuje, poza ocenianą technologią, nedozyran (lek niedostępny w Polsce) oraz pirydoksynę (wit. B ₆), a jako postępowanie wspomagające – obfitą podaż płynów oraz stosowanie cytrynianu potasu Mając na uwadze powyższe wybór komparatora dla lumazyranu należy uznać za prawidłowy, jednak niepełny (brak uwzględnienia dializoterapii i przeszczepienia w subpopulacji pacjentów z PChN w stadium IV-V).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Oxlumo (lumazyran) w populacji pacjentów z pierwotną hiperoksalurią typu 1 – populacją określona zapisami Programu lekowego B.129.FM „Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)” oraz rozszerzona o chorych z zaawansowaną chorobą nerek w stadium IV-V (eGFR <30 ml/min/1,73m²) i/lub po przeszczepieniu nerki.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Zgodnie z ChPL Oxlumo® 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	W kryteriach włączenia nie uwzględniono populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki.
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]. <u>Komentarz:</u> 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 dokumencie APD Oxlumo® stanowiącym integralną część analizy.	Inna niż wymieniona	Brak uwag
Komparatory	ECM (ustalone postępowanie kliniczne) Jako terapię reprezentującą ECM przyjęto pirydoksynę. <u>Komentarz:</u> 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 dokumencie APD Oxlumo® stanowiącym integralną część analizy.	Inny niż wskazany w kryteriach włączenia	Zgodnie z wytycznymi klinicznymi komparatorem w populacji z bardziej zaawansowaną PChN (stadium IV-V) jest również dializoterapia oraz przeszczep wątroby i nerki.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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 złogów w układzie moczowym; ◦ występowania nefrokalcynozy; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.	Niezgodne z założonymi	Zawężenie punktów końcowych jedynie do wymienionych przez wnioskodawcę może stanowić błąd metodologiczny – istnieje ryzyko pominięcia twardych punktów końcowych takich jak m.in. progresja PChN oraz przeżycie przeszczepu.
Typ badań	• Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz), • 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), • Opisy serii i pojedynczych przypadków.	Przeglądy niesystematyczne Opracowania poglądowe Badania fazy 1/2 Analizy łączne (pooled)	Brak uwag
Inne kryteria	• Publikacje pełnotekstowe. Komentarz: do analizy będą włączane abstrakty konferencyjne, jeśli będą zawierać dodatkowe dane lub dane dla dłuższego okresu obserwacji względem włączonych publikacji pełnotekstowych. • Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Niezgodne z założonymi	Brak uwag

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 6 badań pierwotnych (17 publikacji):
 - 1 RCT
 - ILLUMINATE-A – wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, badanie z randomizacją, fazy III, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa LUM względem ECM;
 - 2 badania eksperymentalne jednoramienne
 - ILLUMINATE-B – ocena skuteczności i bezpieczeństwa LUM,
 - ILLUMINATE-C – ocena skuteczności i bezpieczeństwa LUM;
 - 3 badania obserwacyjne (RWE)
 - Martin-Higueras 2023,
 - DAILY-LUMA (Sellier Leclerc 2024 i NCT06225882),
 - Deesker 2025;
- 7 opisów serii przypadków i 6 opisów pojedynczych przypadków (łącznie 13 publikacji: Aldabek 2022, Bahbah 2025, Biebuyck 2023, Chiodini 2022, Kayal 2024, Makosso 2025, Méaux 2022, Moretti 2025, Poyah 2021, Saffe 2025, Sellier-Leclerc 2023, Taroni 2024, Taroni 2024a);
- 2 badania wtórne:
 - przeglądy systematyczne
 - Yu 2024 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii RNAi u pacjentów z pierwotną hiperoksalurią,
 - CADTH 2023 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii lumazyranem u dorosłych i pediatrycznych pacjentów z pierwotną hiperoksalurią typu 1.

Ponadto, wnioskodawca włączył do przeglądu również opracowanie AOTMiT – raport dotyczący oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności (Raport TLI AOTMiT 2025).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz Cochrane z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji oraz populacji docelowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 24.11.2025 r. Nie zidentyfikowano innych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
RCT				
ILLUMINATE-A (faza podwójnie zaślepienia: Gerrelfs 2021, Hulton 2022, PBAC 2025, faza przedłużona: Hulton 2022, Lieske 2022, Saland 2024, ab Saland 2024 i Saland 2025, PBAC 2025) NCT03681184 <u>Źródło finansowania:</u> Alnylam Pharmaceuticals	Wieloośrodkowe (16 ośrodków w 8 krajach) badanie kliniczne fazy III z randomizacją (RCT) <u>Randomizacja:</u> 2:1 <u>Stratyfikacja:</u> TAK (na podstawie średniego stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu: >1,70 lub ≤1,70 mmol/24 h/1,73m ²) <u>Zaślepienie:</u> podwójne zaślepienie <u>Typ hipotezy:</u> superiority <u>Okres obserwacji:</u> • Faza 6-mies. leczenia podstawowego • Faza 54-mies. przedłużenia badania (w tym 3-mies. okres zaślepienia)	<u>Interwencja: lumazyran (LUM)</u> • Faza zaślepienia (DB): 6-mies.: LUM w dawce 3 mg/kg m.c. s.c. raz na miesiąc przez 3 kolejne miesiące (dawka nasycająca), następnie LUM w tej samej dawce raz na 3 mies. (dawka podtrzymująca); • Faza 54-mies. przedłużenia badania: 3-mies. zaślepienie okres badania: Chorzy wcześniej leczeni LUM, otrzymywali LUM w pojedynczej dawce podtrzymującej 3 mg/kg m.c. w 6 mies. leczenia ogółem; Chorzy z grupy kontrolnej otrzymywali LUM w dawce 3 mg/kg m.c. s.c. raz na miesiąc przez 3 kolejne miesiące (6., 7. i 8. mies.); W 9. mies. leczenia wszyscy chorzy otrzymali pierwszą dawkę LUM podawaną w sposób otwarty (początek okresu OLE); 51-mies. otwarty okres badania: Wszyscy chorzy otrzymywali LUM w dawce 3 mg/kg m.c. s.c. raz na 3 mies. <u>Komparator: placebo (PLC)</u> • Faza 6-mies. leczenia podstawowego: PLC s.c. raz na miesiąc przez 3 kolejne miesiące, a następnie PLC raz na 3 mies. • Faza 54-mies. przedłużenia badania: 3-mies. zaślepienie okres badania: W celu utrzymania zaślepienia chorzy otrzymali 2 dawki PLC w 7. i 8. mies. leczenia	<u>Kryteria włączenia:</u> • wiek ≥ 6 r.ż.; • rozpoznanie PH1 potwierdzone analizą genetyczną; • eGFR ≥30 ml/min/1,73m ² ; • średnie dobowe wydalanie szczawianów z moczem ≥0,70 mmol /1,73 m ² /24h; • brak klinicznych objawów pozanerkowej oksalozy układowej; • w przypadku przyjmowania witaminy B ₆ (pirydoksyny) – zachowanie stabilnego schematu leczenia przez co najmniej 90 dni przed randomizacją oraz przez 12 miesięcy po pierwszym podaniu badanego leku <u>Kryteria wykluczenia:</u> • kliniczne objawy pozanerkowej oksalozy układowej; • nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (AIAT/AspAT > 2xGGN lub bilirubina całkowita >1,5 x GGN ⁴ lub INR > 1,5); • aktywne zakażenie HIV lub udokumentowane obecne lub przewlekłe HCV lub HBV; • eGFR <30 ml/min/1,73 m ² według MDRD w przypadku chorych w wieku	• zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu; • bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu; • zmiana stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w dobowej zbiórce moczu; • zmiana stężenia szczawianów w osoczu; • bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu; • odsetek chorych z wartością stężenia szczawianów wynoszącą ≤1,5xGGN oraz ≤GGN w dobowej zbiórce moczu; • wartość współczynnika eGFR; • występowanie złożeń w układzie moczowym; • występowanie nefrokalcynozy; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa

⁴ Kwalifikowano chorych z zespołem Gilberta z podwyższoną wtórnie bilirubina, przy czym stężenie bilirubiny musiało wynosić <2 x GGN

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		Chorzy w grupie badanej oraz kontrolnej kontynuowali przyjmowanie dotychczasowej terapii, która stanowi odzwierciedlenie ustalonego postępowania klinicznego (ECM) W ramach ECM dozwolone było stosowanie hiperhydratacji, stosowanie inhibitorów krystalizacji i/lub pirydoksyny lub kombinacji tych metod do 12 mies. badania. ECM mogło być dostosowane w fazie przedłużenia badania zgodnie z oceną kliniczną chorego. Dozwolone było przyjmowanie standardowych witamin i leków stosowanych miejscowo (sterydy nie mogły być stosowane w pobliżu miejsca/miejsc wstrzyknięcia, chyba że było to medycznie wskazane), a w przypadkach, w których chorzy okresowo lub przewlekłe stosowali leki NLPZ, musieli być w stanie je tolerować bez wcześniejszych działań niepożądanych.	≥18 r.ż. lub według formuły Schwarza, w przypadku chorych w wieku <18 r.ż.; - otrzymywanie badanego leku w czasie 30 dni/5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) poprzedzających podanie pierwszej dawki leku w ramach badania klinicznego lub uczestnictwo w badaniu klinicznym dotyczącym innego leku w okresie poprzedzającym randomizację; - przeszczepienie nerki lub wątroby w wywiadzie; - nadwrażliwość na leki, reakcje alergiczne na oligonukleotydy lub GalNAc, nietolerancja iniekcji podskórnych w wywiadzie <u>Liczba pacjentów:</u> LUM: N=26 PLC: N=13	
Badania jednoramienne				
ILLUMINATE-B (Sas 2022, Hayes 2022, Frishberg 2024) NCT03905694 <u>Źródło finansowania:</u> Alnylam Pharmaceuticals	Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte, fazy III <u>Okres obserwacji:</u> - Faza 6-mies. leczenia podstawowego - Faza 54-mies. przedłużenia badania	<u>Interwencja: lumazyran (LUM)</u> w dawce uzależnionej od masy ciała - Faza 6-mies. leczenia podstawowego: <10 kg m.c.: 6 mg/kg m.c. raz na miesiąc* przez 3 kolejne miesiące (dawki nasycające), następnie 3 mg/kg m.c. raz na miesiąc* (dawki podtrzymujące); od 10 do <20 kg m.c.: 6 mg/kg m.c. raz na miesiąc* przez 3 kolejne miesiące (dawki nasycające), a następnie 6 mg/kg m.c. raz na 3 mies. (dawki podtrzymujące); >20 kg m.c. 3 mg/kg m.c. raz na miesiąc* przez 3 kolejne miesiące (dawki nasycające), a następnie 3 mg/kg m.c. raz na 3 mies. (dawki podtrzymujące); - Faza 54-mies. przedłużenia badania: leczenie kontynuowano zgodnie ze schematem dla dawek podtrzymujących W czasie trwania badania podstawowego dozwolone było kontynuowanie standardowej terapii ECM, w tym hiperhydratacji, stosowanie inhibitorów krystalizacji i/lub pirydoksyny. Dozwolone było przyjmowanie standardowych witamin i leków stosowanych miejscowo (sterydy nie mogły być stosowane w pobliżu miejsca/	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek <6 r.ż., w tym noworodki urodzone co najmniej w 37. tygodniu szacowanego wieku ciążowego (ang. full-term infants); - rozpoznanie PH1 genetycznie potwierdzone; - stosunek szczawianów do kreatyniny w moczu >GGN odpowiednia dla wieku dla ≥2 z 3 próbek podczas badania przesiewowego; - eGFR >45 ml/min/1,73 m² według formuły Schwarza w przypadku chorych w wieku ≥12 miesięcy lub prawidłowe stężenie kreatyniny w surowicy, w przypadku chorych w wieku <12 miesięcy oraz brak klinicznych dowodów pozanerkowej oksalozy układowej; - w przypadku przyjmowania witaminy B6 (pirydoksyny) – zachowanie stabilnego schematu leczenia przez ≥90 dni przed rozpoczęciem badania	- zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu; - bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu; - zmiana stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w dobowej zbiórce moczu; - bezwzględna zmiana stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w dobowej zbiórce moczu; - zmiana stężenia szczawianów w osoczu; - bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu; - odsetek chorych z wartością stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny wynoszącą ≤1,5xGGN oraz ≤GGN; - wartość współczynnika eGFR; - występowanie złogów w układzie moczowym; - występowanie nefrokalcynozy;

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		miejsce wstrzyknięcia, chyba że było to medycznie wskazane), gdy chorzy okresowo lub przewlekłe stosowali leki NLPZ, mogli być w stanie je tolerować bez wcześniejszych działań niepożądanych. Wzrost m.c. przekraczający daną kategorię m.c. skutkował zmianą dawkowania odpowiednią dla danej m.c., natomiast redukcja m.c. nie wpływała na zmianę schematu dawkowania. Przy dawce podtrzymującej, w przypadku zwiększenia m.c. z <10 kg na ≥10 kg dawka nadal wynosiła 3 mg/kg m.c. raz na miesiąc do czasu następnej zaplanowanej wizyty, następnie do końca trwania badania wynosiła 6 mg/kg m.c. co 3 mies.	<u>Kryteria wykluczenia:</u> - nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (AIAT/AspAT >2xGGN* lub bilirubina >1,5xGGN**); - aktywne zakażenie HIV lub udokumentowane obecne lub przewlekłe HCV i HBV; - eGFR ≤45 ml/min/1,73 m² według formuły Schwarza, w przypadku chorych w wieku ≥12 miesięcy lub stężenie kreatyniny >GGN w przypadku chorych w wieku <12 miesięcy podczas badania przesiewowego; - otrzymywanie badanego leku w czasie <30 dni/5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) od zakończenia badania lub otrzymywanie innego badanego leku; - kliniczne objawy pozanerkowej oksalozu układu; - przeszczepienie nerki lub wątroby w wywiadzie lub planowane przeszczepienie w czasie 6 miesięcy od podania pierwszej dawki LUM <u>Liczba pacjentów:</u> - Pacjenci z m.c <10kg: N=3 - Pacjenci z m.c od 10 do <20kg: N=12 - Pacjenci z m.c ≥20 kg: N=3	profil bezpieczeństwa
ILLUMINATE-C (Michael 2022, Sellier Leclerc 2025) NCT04152200 <u>Źródło finansowania:</u> Alynham Pharmaceuticals	Badanie jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, fazy III <u>Okres obserwacji:</u> - Faza 6-mies. leczenia podstawowego - Faza 54-mies. przedłużenia badania	<u>Interwencja: lumazyran (LUM) w dawce uzależnionej od masy ciała</u> Faza 6-mies. leczenia podstawowego: <10 kg m.c.: 6 mg/kg m.c. raz na miesiąc przez 3 kolejne miesiące, tj. 3 dawki leku (dawki nasycające), a następnie 3 mg/kg m.c. raz na miesiąc (dawki podtrzymujące); od 10 do <20 kg m.c.: 6 mg/kg m.c. raz na miesiąc przez 3 kolejne miesiące, tj. 3 dawki leku (dawki nasycające), a następnie 6 mg/kg m.c. raz na 3 mies. (dawki podtrzymujące); >20 kg m.c. 3 mg/kg m.c. raz na miesiąc przez 3 kolejne miesiące, tj. 3 dawki leku (dawki nasycające), a następnie 3 mg/kg m.c. raz na 3 mies. (dawki podtrzymujące).	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie PH1 potwierdzone analizą genetyczną; - stężenie szczawianów w osoczu ≥20 μmol/l (przy GGN=12,11 μmol/l); - eGFR ≤45 ml/min/1,73 m² (dla chorych w wieku ≥12mies.) lub podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy (dla chorych w wieku <12 mies.); - w przypadku przyjmowania witaminy B6 (pirydoksyny) – zachowanie stabilnego schematu leczenia przez co najmniej 90 dni przed wyrażeniem świadomej zgody na udział w badaniu oraz przez 6 mies. po pierwszym podaniu badanego leku;	- zmiana stężenia szczawianów w osoczu; - bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu; - zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu; - bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu; - zmiana stosunku UOx:Cr; - bezwzględna zmiana stosunku UOx:Cr; - zmiana współczynnika eGFR; - występowanie złożeń w układzie moczowym;

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		Faza 54-mies. przedłużenia badania: leczenie kontynuowano zgodnie ze schematem dla dawek podtrzymujących W czasie trwania fazy podstawowej badania dozwolone było kontynuowanie standardowej terapii (ECM), w tym hiperhydratacji, stosowanie inhibitorów krystalizacji i/lub pirydoksyny oraz dializoterapii. Zmiany w schemacie dializy były dozwolone tylko wtedy, gdy były one wskazane z medycznego punktu widzenia. ECM mogło być kontynuowane i dostosowane w fazie przedłużenia badania zgodnie z oceną kliniczną chorego. Dozwolone było przyjmowanie standardowych witamin i leków stosowanych miejscowo (sterydy nie mogły być stosowane w pobliżu miejsca/miejsc wstrzyknięcia, chyba że było to medycznie wskazane), gdy chorzy okresowo lub przewlekłe stosowali leki NLPZ, musieli być w stanie je tolerować bez wcześniejszych działań niepożądanych.	- stabilny schemat hemodializy przez ≥ 4 tygodnie przed badaniem - przesiewowym stężenia szczawianów w osoczu i utrzymanie tego schematu przez 6 mies. po podaniu pierwszej dawki leku (dotyczy chorych w grupie B) <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (AIAT/AspAT $> 2 \times \text{GGN}^{***}$, bilirubina $> 1,5 \times \text{GGN}^A$, INR $> 1,5^{**}$, hemoglobina $< 8,0 \text{ g/dl}$); - aktywne zakażenie HIV lub udokumentowane obecne lub przewlekłe HCV lub HBV; - otrzymywanie badanego leku w czasie < 30 dni/5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) przed podaniem pierwszej dawki leku lub kontynuacja udziału w badaniu klinicznym podczas badania przesiewowego^{^^}; - reakcja alergiczna na oligonukleotydy lub GalNAc; - rozpoznanie stanów innych niż PH1, przyczyniających się do niewydolności nerek (w tym kłębuszkowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek); - przeszczepienie wątroby w wywiadzie lub planowane przeszczepienie w czasie pierwszych 6 miesięcy trwania badania; - przyjmowanie leków immunosupresyjnych po przeszczepieniu nerki; - poddawanie dializom otrzewnowym lub planowane (według opinii badacza) rozpoczęcie dializacyjnej terapii nerkozastępczej przez 6 miesięcy od podania badanego leku <u>Liczba pacjentów:</u> - Grupa A (bez hemodializy): N=6 - Grupa B (dializowani): N=15	- występowanie nefrokalcynozy; - profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
RWE				
Martin-Higueras 2023 <u>Źródło finansowania:</u> Baxter, Fresenius, grant Juan de la Cierva przyznany przez Hiszpańskie Ministerstwo Nauki, PH-Selbsthilfe oraz Fundación Disa	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe <u>Okres obserwacji:</u> mediana czasu leczenia wynosiła 18 miesięcy (zakres: 6; 27) u chorych z zachowaną resztkową funkcją nerek oraz 15 miesięcy u chorych dializowanych	<u>Interwencja: lumazyran (LUM)</u> podawany w 4 dawkach co miesiąc (w 0., 1., 2. i 3. miesiącu), a następnie co kwartał w dawce 3 mg/kg masy ciała, jeśli masa ciała przekraczała 20 kg. Dawkowanie u poszczególnych chorych: • chory P23 – 4,5 mg/kg (zwiększona dawka zalecona przez lekarza prowadzącego); • niemowlęta i dzieci o masie ciała <10 kg (chorzy P17, P18, P20) – 4 dawki po 6 mg/kg, następnie 3 mg/kg co miesiąc; • chorzy o masie ciała 10-20 kg (chorzy P19, P26, P30, P33) – stała dawka 6 mg/kg, również po przejściu na dawkowanie kwartałne; • chorzy dializowani HD – otrzymywali lek po wykonaniu dializy; • chorzy P31 i P32 – zmniejszenie dawki wraz z przyrostem masy ciała, chorzy otrzymywali niestandardowe dawki – podział jednej fiołki leku między dwóch chorych. <u>Leczenie wspomagające:</u> U dwóch dorosłych chorych z PH1, u których rozpoznanie zostało postawione późno i którzy wcześniej nie otrzymywali witaminy B ₆ (P8 i P9), leczenie witaminą B ₆ zostało wdrożone później. W grupie chorych dializowanych (n=13), 6 dorosłych i 5 dzieci było poddawanych hemodializie, 1 dorosły chory otrzymywał dializę otrzewnową, a 1 dziecko było leczone zarówno hemodializą, jak i dializą otrzewnową.	<u>Kryteria włączenia:</u> • PH1 potwierdzona genetycznie; • leczenie lumazyranem od stycznia 2021 roku; • brak leczenia witaminą B₆ lub brak istotnego spadku wydalania szczawianów z moczem (Uox) stanowiący wskazanie do leczenia LUM <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczba pacjentów:</u> N=33	• zmiana stężenia szczawianów w moczu i osoczu; • wartość stężenia szczawianów <1,5×GGN oraz <GGN; • zmiana wartości współczynnika eGFR; • występowanie złożeń w układzie moczowym i/lub nefrokalcynozy.
Sellier Leclerc 2024 (DAILY-LUMA) NCT06225882 <u>Źródło finansowania:</u> grant Alnylam to the Hospices Civils de Lyon	Badanie obserwacyjne, retrospektywno-prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe (30 ośrodków we Francji) <u>Okres obserwacji:</u> 2 lata – data zebrania danych: 31 marca 2024 r.; zgodnie z protokołem planowany jest 5-letni okres obserwacji	<u>Interwencja: lumazyran (LUM)</u> Grupa chorych z masą ciała <10 kg: faza nasycenia: 6 mg/kg co miesiąc (4 dawki); dalsze dawkowanie: 3 mg/kg co miesiąc. Grupa chorych z masą ciała 10-20 kg: faza nasycenia: 6 mg/kg co miesiąc (4 dawki); dalsze dawkowanie: 6 mg/kg co 3 miesiące. Grupa chorych z masą ciała >20 kg: faza nasycenia: 3 mg/kg co miesiąc (4 dawki); dalsze dawkowanie: 3 mg/kg co 3 miesiące. Jako leczenie wspomagające stosowano nocne nawodnienie, cytrynian potasu, cytrynian potasu i sodu, pirydoksynę, hemodializę oraz dializę otrzewnową, a także czynnik stymulujący erytropoezę.	<u>Kryteria włączenia:</u> • rozpoznana pierwotna hiperoksaluria typu 1; • stosowanie LUM od początku programu ATU (tymczasowe pozwolenie na stosowanie) oraz w okresie po wprowadzeniu leku na rynek we Francji <u>Kryteria wykluczenia:</u> • brak zgody chorego lub jego prawnych opiekunów w przypadku osób niepełnoletnich; • brak objęcia ubezpieczeniem społecznym	• stosunek stężenia szczawianów do kreatyniny w moczu; • stężenie szczawianów w osoczu; • wartość współczynnika eGFR; • występowanie złożeń w układzie moczowym i/lub nefrokalcynozy; • profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<u>Liczba pacjentów:</u> • DAILY-A – dzieci: N=13 • DAILY-A – dorośli: N=9 • DAILY-B: N=6 • DAILY-C: N=6	
Deesker 2025 <u>Źródło finansowania:</u> narodowi ubezpieczyciele zdrowotni w Niderlandach	Badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, jednoośrodkowe (ośrodek w Niderlandach), podzielone na 3 fazy: faza I – pierwsze 6 mies., faza II – okres między 6 mies. a 5. latami, faza III – powyżej 5 lat <u>Okres obserwacji:</u> całkowity okres obserwacji chorych leczonych LUM zawierał się w zakresie od 0,1 do 6,6 roku, w tym w ramach badań klinicznych w zakresie od 0,1 do 6,6 roku oraz w ramach programu pilotażowego Orphan Drug Access Protocol w zakresie od 0,1 do 1,9 roku	<u>Interwencja:</u> lumazyran (LUM) schemat leczenia: • ≤10 kg – dawka nasycająca: 6 mg/kg raz w miesiącu przez 3 miesiące, następnie dawka podtrzymująca: 3 mg/kg co miesiąc; • 10-20 kg – dawka nasycająca: 6 mg/kg raz w miesiącu przez 3 miesiące następnie dawka podtrzymująca: 6 mg/kg co 3 miesiące; • ≥20 kg – dawka nasycająca: 3 mg/kg raz w miesiącu przez 3 miesiące, następnie dawka podtrzymująca: 3 mg/kg co 3 miesiące. Dawka terapeutyczna jest zgodna z zalecanym schematem dawkowania. W miarę zdobywania doświadczenia przez komitet, w protokole wprowadzano drobne modyfikacje (np. wyraźne wskazanie stosowania leków innych niż lumazyran). Leczenie wspomagające: u 1 (5,9%) chorego zastosowano nedozyran oraz u 1 (5,9%) chorego przeszczepienie wątroby.	<u>Kryteria włączenia:</u> • włączenie do badania zatwierdzone poprzez komitet kwalifikacyjny, w skład, którego wchodziło doświadczeni w leczeniu PH1 nefrologi, w tym nefrologi dziecięcy. Kwalifikacja wymagała ich jednomyślnej zgody; • zapisanie się do programu ODAP i wyrażenie zgody na regularne gromadzenie danych medycznych w celu monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności leczenia zgodnie z lokalnymi przepisami i za zgodą instytucji; • możliwość odbywania wizyt w ośrodku referencyjnym co 3 mies., w celu podania LUM oraz monitorowania; • grupa A: eGFR >30 ml/min/1,73 m², brak odpowiedzi lub częściowa odpowiedź na leczenie witaminą B₆ oraz występowanie objawów klinicznych lub wiek <18 lat – włączenie bezwarunkowe; • grupa B: eGFR >30 ml/min/1,73 m², odpowiedź na leczenie witaminą B₆ oraz występowanie objawów klinicznych – włączenie po przedyskutowaniu danych klinicznych; • grupa C: eGFR <30 ml/min/1,73 m², wariant genetyczny zgodny z brakiem odpowiedzi na leczenie witaminą B₆ – włączenie przy monitorowaniu POx; • grupa D: eGFR <30 ml/min/1,73 m², wariant genetyczny zgodny z odpowiedzią na leczenie witaminą B₆ – włączenie przy monitorowaniu POx na podstawie danych klinicznych po 3-miesięcznej obserwacji podczas pełnej terapii witaminą B₆;	• efekt działania lumazyranu; • profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			- grupa E: niewydolność nerek o nieznanej etiologii i podejrzenie rozpoznania PH1 – comiesięczna kontrola stężenia szczawianów w moczu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wystarczającą odpowiedź na leczenie pirydoksyną; - udane przeszczepienie wątroby <u>Liczba pacjentów:</u> N=17	

*Podczas badania przesiewowego, zgodnie z normą odpowiednią dla wieku; **Kwalifikowano chorych z zespołem Gilberta z podwyższoną wtórnie bilirubiną, przy czym stężenie bilirubiny musiało wynosić $<2 \times \text{GGN}$; ***Norma odpowiednia dla wieku; ^Kwalifikowano chorych z zespołem Gilberta z podwyższoną wtórnie bilirubiną, przy czym stężenie bilirubiny musiało wynosić $<2 \times \text{GGN}$; ^^Dla chorych nieprzyjmujących leków przeciwzakrzepowych; w przypadku chorych leczonych antykoagulantami dozwolony był INR $<3,5$; ^^^Konsultacja z monitorem medycznym była wymagana w przypadku stosowania produktu leczniczego niezatwierdzonego do obrotu, niezależnie od okresu od podania pierwszej dawki badanego leku

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 3.6.2 oraz 11.3 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 3.6.1 i 11.2 (opracowania wtórne) oraz rozdziale 6. (opisy serii i pojedynczych przypadków).

4.1.1.2. Ocena badań

Metodyka przeglądu systematycznego (w tym strategia wyszukiwania) przeprowadzonego przez wnioskodawcę nie budzi zastrzeżeń analityków Agencji.

W celu oceny wiarygodności badań wnioskodawca zastosował narzędzie Cochrane Risk of Bias 2.0 oraz skalę Jadad dla badań RCT, narzędzie AMSTAR 2 dla przeglądu systematycznego oraz skalę instytutu ekonomiki zdrowia (IHE) dla badań jednoramiennych. Szczegółowe informacje przedstawiono w AKL. Wynik oceny badania ILLUMINATE-A budzi pewne zastrzeżenia. Zestawienie oceny wnioskodawcy i oceny AOTMiT przedstawiono w poniższej tabeli. Rozbieżności dotyczą oceny w domenie odnoszącej się do ryzyka błędu wynikającego z procesu randomizacji – wnioskodawca ocenił ryzyko jako niskie, natomiast w opinii analityków Agencji istnieją pewne zastrzeżenia dot. poprawności procesu randomizacji (różnice w charakterystykach wyjściowych pomiędzy grupami). Powyższe przekłada się na ogólne ryzyko błędu, które oceniono jako umiarkowane.

Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 – ILLUMINATE A

	Wnioskodawca	AOTMiT
Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako <niskie, wysokie, pewne zastrzeżenia >	
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie ryzyko	Pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Brakujące dane o wynikach	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Ogólne ryzyko błędu	Niskie ryzyko	Umiarkowane ryzyko

Odnosząc się do ograniczeń analizy klinicznej wskazanych przez wnioskodawcę (w rozdziale 7. AKL) oraz dodatkowych ograniczeń zidentyfikowanych przez analityków Agencji należy wskazać, że kluczowe ograniczenia wnioskowania stanowią poniższe:

- Niska liczebność populacji w badaniach pierwotnych włączonych do analizy.
- Populacja badana w badaniach ILLUMINATE nie w pełni pokrywa się z populacją pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego.
- Badanie z randomizacją ILLUMINATE-A obejmuje jedynie część populacji kwalifikującej się do programu lekowego – chorzy z eGFR ≥ 30 ml/min/1,73m² (stadium I-III PChN) oraz średnim dobowym wydalaniem szczawianów z moczem $\geq 0,70$ mmol /1,73 m²/24h. Populacja kwalifikująca się do PL obejmuje również pacjentów z PChN w stadium I-III, u których stwierdzono brak skuteczności leczenia pirydoksyną. W badaniu większość pacjentów (56%) była leczona pirydoksyną, nie podano natomiast informacji czy populacja badana obejmowała również chorych, u których stwierdzono brak skuteczności leczenia. W odniesieniu do wieku pacjentów należy zwrócić uwagę, że do badania włączano chorych ≥ 6 r.ż., natomiast w PL – brak ograniczeń wiekowych. Dostępne dowody dla populacji pediatrycznej <6 r.ż. są ograniczone i pochodzące wyłącznie z badań jednoramiennych (ILLUMINATE-B, ILLUMINATE-C) oraz badania obserwacyjnego Sellier Leclerc 2024.
- Dowody dla pozostałej części populacji, dla której wnioskuje się o objęcie programem lekowym poprzez rozszerzenie kryteriów kwalifikacji – chorzy z zaawansowaną chorobą nerek w stadium IV-V (eGFR <30 ml/min/1,73m²) i/lub po przeszczepieniu nerki, są ograniczone. Spośród badań ILLUMINATE, jedynie badanie jednoramienne ILLUMINATE-C kwalifikowało pacjentów o niskim wyjściowym eGFR ≤ 45 ml/min/1,73m² (który nie w pełni odpowiada poziomowi eGFR w dodatkowej populacji uwzględnionej w programie, tj. <30 ml/min/1,73m²). Co więcej, zaledwie dwóch pacjentów w trakcie badania zostało poddanych przeszczepieniu nerki i kontynuowało leczenie lumazyranem. Pozostałe badania ILLUMINATE-A i -B kwalifikowały pacjentów o wyższym wyjściowym eGFR (odpowiednio ≥ 30 i >45 ml/min/1,73m²) oraz wykluczały chorych po przebytych przeszczepieniu nerki lub wątroby.

Ponadto, należy zwrócić uwagę, że zgodnie z ChPL Oxlumo (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek zwraca się uwagę na zwiększone ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej lub nasilenia objawów istniejącej kwasicy metabolicznej związane ze stosowaniem lumazyranu. W związku z powyższym wskazana powyżej grupa chorych wymaga ścisłego monitorowania podczas leczenia lumazyranem.

- W badaniu ILLUMINATE-A zaobserwowano różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupą leczoną lumazyranem a grupą placebo w zakresie: wieku (średni wiek dla lumazyranu: 9,6 roku; placebo: 7,9 roku), rasy (lumazyran: 80,8% rasa biała; placebo: 69,2% rasa biała), stosowania pirydoksyny na początku badania (lumazyran: 50,0%; placebo: 69,2%) oraz liczby kamieni nerkowych w ciągu 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody (≥ 1 kamień nerkowy w ramieniu lumazyranu: 42,3%; placebo: 30,8%). Nie można jednoznacznie określić, czy zaobserwowane różnice mogły mieć istotny wpływ na wyniki badania.
- Brak danych dla pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby – do badań ILLUMINATE kwalifikowano wyselekcjonowaną populację pacjentów wykluczając chorych z nieprawidłowymi wynikami parametrów wątroby. Powyższe, zgodnie z informacją zawartą w ChPL Oxlumo („Ze stosowaniem produktu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wiąże się ryzyko obniżonej skuteczności leczenia”), może mieć wpływ na skuteczność leczenia.
- Wyniki z dłuższego okresu obserwacji (12, 24 miesiące) w badaniu ILLUMINATE-C pochodzą z postera konferencyjnego i abstraktu.
- W populacji dziecięcej – trudności z uzyskaniem dobowych zbiorów moczu.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Kluczowe dowody naukowe dla efektywności klinicznej lumazyranu w rozpatrywanym wskazaniu pochodzą z badań ILLUMINATE (1 RCT: ILLUMINATE-A oraz 2 badania jednoramienne: ILLUMINATE-B i ILLUMINATE-C), przeprowadzonych z udziałem nielicznej populacji pacjentów. Należy jednak podkreślić, że oceniana jednostka chorobowa należy do chorób rzadkich i dostępna baza dowodowa, podobnie jak w przypadku innych chorób rzadkich, jest ograniczona.

Analiza kliniczna opiera się na jakościowej analizie badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy ani porównań pośrednich.

Ekstrakcja danych została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki badania z randomizacją – ILLUMINATE-A

Wyniki badania z randomizacją ILLUMINATE-A, przeprowadzonego z udziałem 39 pacjentów (mediana wieku: 14 lat) z rozpoznaniem PH1 potwierdzonym analizą genetyczną oraz $\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, po 6 miesiącach obserwacji wskazują na istotną statystycznie przewagę lumazyranu względem placebo w zakresie surogatowych punktów końcowych, takich jak:

- zmiana średniego stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu względem wartości początkowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – w grupie leczonej lumazyranem zaobserwowano istotnie większą redukcję średniego stężenia szczawianów (średnia procentowa redukcja w grupie LUM: 65,4% vs PLC: 11,8%);
Dodatkowa analiza pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzona w podgrupach chorych wykazała wyższość LUM względem PLC niezależnie od charakterystyki chorych uwzględniającej m.in. wiek, płeć, rasę, wyjściowe stężenie szczawianów w dobowej zbiórce moczu, stopień zaburzeń czynności nerek, stosowanie pirydoksyny czy wyjściową wartość eGFR (szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy – rozdział 11.4.1);
- bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu,
- zmiana stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w dobowej zbiórce moczu,
- zmiana stężenia szczawianów w osoczu,
- bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu,
- odsetek pacjentów uzyskujących stężenie szczawianów $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ w dobowej zbiórce moczu,
- odsetek pacjentów uzyskujących stężenie szczawianów $\leq \text{GGN}$ w dobowej zbiórce moczu.

Chorzy z niższą początkową wartością stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu ($\leq 1,70$ mmol/24h/1,73 m²) w grupie LUM, częściej osiągnęli wartości $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ oraz $\leq \text{GGN}$ w porównaniu z chorymi z wyższą wyjściową wartością ($> 1,70$ mmol/24h/1,73 m²).

Zaobserwowane korzyści z leczenia LUM w zakresie redukcji stężenia szczawianów, zarówno w moczu, jak i w osoczu utrzymywały się w dłuższym okresie obserwacji (do 60 miesięcy). W grupie kontrolnej, w której po 6 miesiącach zmieniono leczenie z PLC na LUM, po 12 miesiącach zaobserwowano redukcję stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu na poziomie 57,3%. Zaobserwowano również poprawę w zakresie pozostałych ocenianych parametrów (na zbliżonym poziomie do korzyści uzyskanych w grupie LUM po 6 mies. leczenia). Uzyskane efekty terapeutyczne utrzymywały się w dłuższym okresie obserwacji (do 60 miesięcy).

Wartość eGFR pozostawała na stabilnym poziomie przez cały okres trwania badania (fazy podwójnie zaślepionej) oraz do 60 mies. leczenia fazy przedłużonej, zarówno w grupie LUM/LUM, jak i PLC/LUM – oscylowała wokół progowego wyniku eGFR uznanego za prawidłowy, tj. ≥ 90 ml/min/1,73 m².

Ponadto, zaobserwowano korzyści z leczenia LUM w zakresie eksploracyjnych punktów końcowych, takich jak: wskaźnik zdarzeń związanych ze złogami w układzie moczowym (definiowane jako co najmniej jedno zdarzenie spośród: konieczności wizyty u lekarza z powodu złogów w układzie moczowym, przyjęcia leku z powodu kolki nerkowej, przejścia złogów, makroskopowego krwimoczu spowodowanego złogami w układzie moczowym) oraz nasilenia nefrokalcynozy.

Uzyskane wyniki potwierdzają, że terapia LUM jest skuteczna w zakresie trwałej redukcji stężenia szczawianów wydalanych z moczem, zarówno w grupie chorych kontynuujących terapię LUM, jak i otrzymujących LUM po uprzednim stosowaniu PLC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach oraz na rysunku. Pozostałe wyniki, przedstawiono w AKL wnioskodawcy (rozdział 4.1 oraz 11.4.1).

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności – badanie ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021), faza podwójnie zaślepiona – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	OBS [mies.]	LUM		PLC		LSMD (95%CI)	p
		LSM** (95% CI)	N	LSM** (95% CI)	N		
Zmiana średniego stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu względem wartości początkowych [%] *	6	-65,4 (-71,3; -59,5)	26	-11,8 (-19,5; -4,1)	13	-53,5 (-62,3; -44,8)	<0,001
Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu [mmol/24h/1,73 m ²] *	6	-1,24 (-1,37; -1,12)	26	-0,27 (-0,44; -0,10)	13	-0,98 (-1,18; -0,77)	<0,001
Zmiana stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w dobowej zbiórce moczu [%]	6	-62,5 (-70,7; -54,4)	26	-10,8 (-21,6; 0,0)	13	-51,8 (-64,3; -39,3)	<0,001
Zmiana stężenia szczawianów w osoczu [%]	6	-39,8 (-45,8; -33,8)	23	-0,3 (-9,1; 8,5)	10	-39,5 (-50,1; -28,9)	<0,001
Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu [μmol/l]	6	-7,5 (-9,0; -5,9)	23	1,3 (-1,0; 3,5)	10	-8,7 (-11,5; -6,0)	<0,001

*pomiaru zostały skorygowane o powierzchnię ciała (BSA)

**obliczono jako średnią zmianę procentową między 3. a 6. miesiącem leczenia

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności – badanie ILLUMINATE-A (Hulton 2022, Lieske 2022, Saland 2024, Saland 2025, PBAC 2025), faza przedłużona – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	OBS [mies.]	LUM/LUM		PLC/LUM		MD (95%CI)	p
		Średnia (SEM)	N	Średnia (SEM)	N		
Zmiana stężenia szczawianów	12	-64,1 (3,3)	26	-57,3 (4,9)	13	-6,8* (b/d)	-
	24	-58,1 (b/d)		-48,7 (b/d)		-9,4* (b/d)	-
	36	-63,5 (4,3)	24	-57,5 (10,7)		-6,0* (b/d)	-

Punkt końcowy	OBS [mies.]	LUM/LUM		PLC/LUM		MD (95%CI)	p
		Średnia (SEM)	N	Średnia (SEM)	N		
wydalanych z moczem [%]	60	-54 (b/d)	24	-56 (b/d)		2* (b/d)	-
Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu [mmol/24h/1,73 m ²]	60	-1,13 (0,17)	26	-0,95 (0,25)	13	-0,18* (b/d)	-
Zmiana stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w dobowej zbiórce moczu [%]	12	-62,9 (3,1)	26	-54,3 (4,7)	13	-8,6* (b/d)	-
	36	-63,6 (4,7)	24	-62,6 (9,0)		-1,0* (b/d)	-
	60	-55,74 (7,01)	26	-57,19 (10,55)		1,45* (b/d)	-
Zmiana stężenia szczawianów w osoczu [%]	12	-35,0 (6,1)	16**	-48,9 (5,1)	9**	-13,9* (b/d)	-
	24	-56,0 (b/d)	b/d	-61,2 (b/d)	b/d	-5,2* (b/d)	-
	36	-36 (b/d)	24	-35 (b/d)	13	-1* (b/d)	-
	60	-37,13 (6,19)	23	-49,8 (6,40)	10	12,67* (b/d)	-
Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu [μmol/l]	60	-7,25 (1,73)	23	-9,71 (3,06)	10	-2,46* (b/d)	-

*obliczenia własne wnioskodawcy **obejmuje chorych, którzy otrzymywali LUM i mieli początkową wartość stężenia szczawianów w osoczu wynoszącą ≤1,5 dolnej granicy oznaczalności

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności – badanie ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021) – zmienne dichotomiczne

Punkt końcowy			OBS [mies.]	n/N (%)		Różnica (95% CI)	p
				LUM	PLC		
Stężenie szczawianów ≤1,5×GGN w dobowej zbiórce moczu*			6	21** / 26 (84,0)	0** / 13 (0,0)	84 (55; 94)	p<0,001
Stężenie szczawianów ≤GGN w dobowej zbiórce moczu*			6	13** / 26 (52,0)	0** / 13 (0,0)	52 (23; 70)	p<0,001
Stężenie szczawianów w dobowej zbiórce moczu	STRATYFIKACJA wg wyjściowej wartości stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu:	≤1,5×GGN	6	11 / 11 (100,0)	0 / 7 (0,0)	-	-
		>1,5×GGN		0 / 11 (0,0)	7 / 7 (100,0)	-	-
		≤GGN		8 / 11 (72,7)	0 / 7 (0,0)	-	-
		>GGN		3 / 11 (27,3)	7 / 7 (100,0)	-	-
Stężenie szczawianów w dobowej zbiórce moczu	STRATYFIKACJA wg wyjściowej wartości stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu:	≤1,5×GGN	6	10 / 14 (71,4)	0 / 6 (0,0)	-	-
		>1,5×GGN		4 / 14 (28,6)	6 / 6 (100,0)	-	-
		≤GGN		5 / 14 (35,7)	0 / 6 (0,0)	-	-
		>GGN		9 / 14 (64,3)	6 / 6 (100,0)	-	-
Zmiana nasilenia nefrokalcynozy		Poprawa obustronna	6	1 / 22^ (4,5)	0 / 12^ (0,0)	-	-
		Poprawa jednostronna		2 / 22^ (9,1)	0 / 12^ (0,0)	-	-
		Pogorszenie jednostronne		0 / 22^ (0,0)	1 / 12^ (8,3)	-	-
		Brak zmian		19 / 22^ (86,4)	11 / 12^ (91,7)	-	-

*pomiar wydalania szczawianów z moczem zostały skorygowane o BSA; GGN= 0,514 mmol/24h/1,73 m²

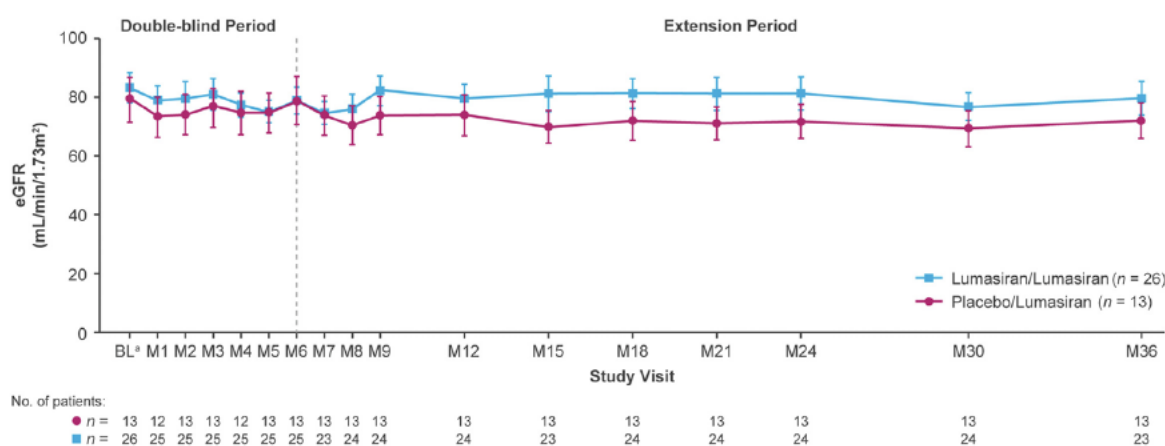
**n (%) - obliczone na podstawie podanego w publikacji odsetka chorych

^ chorzy z nefrokalcynożą na początku badania

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności – badanie ILLUMINATE-A (Hulton 2022, Saland 2024, Saland 2025) – zmienne dichotomiczne

Punkt końcowy			OBS [mies.]	n/N (%)	
				LUM/LUM	PLC/LUM
Częstość występowania wartości stężenia szczawianów $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ w dobowej zbiórce moczu			12	21 / 24 (87,5)	10 / 13 (76,9)
			36	16 / 21 (76,2)	11 / 12 (91,7)
			60	12 / 19 (63,2)	4 / 6 (66,7)
Zmiana nasilenia nefrokalcynozy – chorzy ogółem	Poprawa		36	1 / 18 (5,6)	2 / 11 (18,2)
	Poprawa – całkowite ustąpienie zmian			6 / 18 (33,3)	4 / 11 (36,4)
	Stan stabilny			9 / 18 (50,0)	4 / 11 (36,4)
	Pogorszenie			2 / 18 (11,1)	1 / 11 (9,1)
Zmiana nasilenia nefrokalcynozy – chorzy z nefrokalcynozą na początku badania	Poprawa			1 / 13 (7,7)	2 / 10 (20,0)
	Poprawa – całkowite ustąpienie zmian			6 / 13 (46,2)	4 / 10 (40,0)
	Stan stabilny			5 / 13 (38,5)	4 / 10 (40,0)
	Pogorszenie			1 / 13 (7,7)	0 / 10 (0,0)
Zmiana nasilenia nefrokalcynozy – chorzy ogółem	Całkowite ustąpienie zmian		60	10 / 15 (66,7)	2 / 5 (40,0)
	Poprawa			2 / 15 (13,3)	2 / 5 (40,0)
	Stan stabilny			1 / 15 (7,7)	0 / 5 (0,0)
	Nie określono			0 / 15 (0,0)	1 / 5 (20,0)
	Pogorszenie			2 / 15 (13,3)	0 / 5 (0,0)

Wartość eGFR pozostawała na stabilnym poziomie przez cały okres trwania badania DB oraz do 60 mies. leczenia fazy EP zarówno w grupie LUM/LUM, jak i PLC/LUM – oscylowała wokół progowego wyniku eGFR uznanego za prawidłowy, tj. $\geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Wartość eGFR w czasie 36 mies. trwania badania przedstawiono na poniższym rysunku.

**Rysunek 1. Wartość eGFR w czasie 36 mies. trwania badania***

*Wyniki przedstawiono jako średnia (SEM)

^a Wartość wyjściowa to mediana wszystkich prawidłowych 24-godzinnych ocen moczu zebranych przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (LUM lub PLC)

^b W miesiącu 36. grupa LUM/LUM otrzymywała leczenie lumasiranem przez 36 miesięcy, a grupa PLC/LUM przez 30 miesięcy

Źródło: ILLUMINATE-A (Saland 2024)

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności – badanie ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021, Saland 2024, Saland 2025) – Wskaźnik częstości występowania zdarzeń związanych ze złogami w układzie moczowym

Punkt końcowy	OBS	Pacjentolata* (95% CI)				N
		LUM	PLC	LUM/LUM	PLC/LUM	
Zdarzenia związane ze złogami w układzie moczowym	12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu	3,19 (2,57; 3,96)	0,54 (0,26; 1,13)	-	-	LUM: N=26
	Badanie przesiewowe (≤60 dni)	2,70 (1,41; 5,19)	0,00 (0,00; 2,15)	-	-	PLC: N=13
	Okres leczenia (do 6 mies.)	1,09 (0,63; 1,87)	0,66 (0,25; 1,76)	-	-	
	Okres leczenia [^] : >6 mies. do 12. mies. (12 mies. obserwacji)	-	-	0,87 (0,47; 1,62)	-	
	Okres leczenia [^] : >dzień 1. do 6. mies. (12 mies. obserwacji)	-	-	-	0,16 (0,02; 1,17)	
	Okres leczenia [^] : >18 mies. do 24. mies. (24 mies. obserwacji)	-	-	0,63 (0,30; 1,33)	-	LUM/LUM: N=24 (Saland 2024), N=25 (Saland 2025)
	Okres leczenia [^] : >12 mies. do 18. mies. (24 mies. obserwacji)	-	-	-	0,17 (0,02; 1,20)	
	Okres leczenia [^] : >30 mies. do 36. mies. (36 mies. obserwacji)	-	-	0,46 (0,19; 1,11)	-	
	Okres leczenia [^] : >24 mies. do 30. mies. (36 mies. obserwacji)	-	-	-	0,35 (0,09; 1,42)	PLC/LUM: N=13
	Okres leczenia [^] : >54 mies. do 60. mies. (60 mies. obserwacji)	-	-	0,09 (0,01; 0,63)	-	
	Okres leczenia [^] : >48 mies. do 54. mies. (60 mies. obserwacji)	-	-	-	0,68 (0,25; 1,81)	

*Obliczono jako całkowitą liczbę zdarzeń związanych ze złogami w układzie moczowym podzieloną przez całkowitą liczbę pacjentolat

[^] okres leczenia oznacza miesiące, w których podawano LUM, w nawiasie podano okres obserwacji od momentu rozpoczęcia udziału w badaniu

Wyniki badań jednoramiennych

ILLUMINATE-B

- Populacja: Dzieci w wieku <6 lat z rozpoznaniem PH1 potwierdzonym genetycznie.
- Kryteria włączenia: eGFR >45 ml/min/1,73 m² (dla dzieci ≥12 miesięcy) lub prawidłowe stężenie kreatyniny w surowicy (dla dzieci <12 miesięcy), brak klinicznych dowodów pozanerkowej oksalozy układuowej.
- Liczebność: 18 dzieci (3 z masą ciała <10 kg, 12 z 10-20 kg, 3 z ≥20 kg).

Tabela 13. Wyniki badania ILLUMINATE-B (dzieci <6 lat z PH1)

Parametr	6 mies.	12 mies.	30 mies.
Średnia procentowa zmiana stosunku UOx:Cr [%]	-71,7	-71,9	-75,8
Średnia bezwzględna zmiana stosunku UOx:Cr [mmol/mmol]	-0,49	-0,49	-0,5
Odsetek chorych z UOx:Cr ≤1,5×GGN [%]	50,0	55,6	72,2
Odsetek chorych z UOx:Cr ≤GGN [%]	5,6	11,1	38,9
Średnia procentowa zmiana stężenia szczawianów w osoczu [%]	-32,1	-47,1	-42,5
Średnia bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu [μmol/l]	-5,0	-7,3	-6,9
Średnia procentowa zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu [%]	-68,4	-63,2	-73,5
Średnia bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu [mmol/1,73 m ² /24h]	-1,35	-1,24	-1,5

Parametr	6 mies.	12 mies.	30 mies.
Średnia zmiana eGFR [ml/min/1,73 m ²]	-0,3	-1,5	-2,0
Poprawa nefrokalcynozy [%]	57,1	78,6	85,7
Zdarzenia związane ze złoгами w układzie moczowym (pacjentolata)	0,24	0,12	0,00

UOx:CR – stosunek szczawianów do kreatyniny, GGN- górna granica normy

Źródło: AKL Oxlumo, s. 70-85.

ILLUMINATE-C

- Populacja: Dzieci i dorośli z PH1 oraz umiarkowanymi/ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR $\leq$ 45 ml/min/1,73 m² dla wieku $\geq$ 12 miesięcy lub podwyższone stężenie kreatyniny dla wieku <12 miesięcy), w tym pacjenci dializowani.
- Podział na grupy:
 - Grupa A: pacjenci bez hemodializy w momencie włączenia do badania (N=6).
 - Grupa B: pacjenci dializowani (N=15).
- Do 24. miesiąca obserwacji dwóch pacjentów (z kohorty B) przeszło izolowany przeszczep nerki i kontynuowało leczenie lumazyranem.
 - Pacjent 1 (44 lata, genotyp responsywny na pirydoksynę)
 - Przeszczep nerki wykonano po ok. 6,7 miesiąca leczenia lumazyranem.
 - Po transplantacji:
 - Szybko odstawiono hemodializę.
 - Funkcja przeszczepu była suboptymalna (eGFR 24-34 ml/min/1,73 m²), co wiązało się z powikłaniami (nefropatia BKV, skutecznie leczona).
 - Biopsja nie wykazała nawrotu nefropatii szczawianowej.
 - Stężenie szczawianów w osoczu (POx) obniżyło się o 78,8% względem wartości wyjściowej (z 84,6 do 17,9 μ mol/L po 24 miesiącach).
 - eGFR po 17 miesiącach od przeszczepu był stabilny.
 - Pacjent 2 (2 lata, genotyp nierespasywny na pirydoksynę)
 - Przeszczep nerki wykonano po ok. 14,3 miesiąca leczenia lumazyranem.
 - Po transplantacji:
 - Hemodializę kontynuowano przez 36 dni po przeszczepie.
 - Wystąpiły powikłania typowe, wg sponsora badania, dla transplantacji (gorączka, infekcja HSV, ostra niewydolność nerek), wszystkie ustąpiły i nie uznano ich za związane z lumazyranem.
 - Biopsja po 7 miesiącach wykazała rzadkie kryształki w mięszu, niecharakterystyczne dla szczawianu wapnia.
 - Stężenie POx obniżyło się o 87,4% (z 106,3 do 13,4 μ mol/L po 24 miesiącach).
 - eGFR po 9 miesiącach od przeszczepu wynosił 115 ml/min/1,73 m² i był stabilny.

Tabela 14. Wyniki badania ILLUMINATE-C (dzieci i dorośli z PH1 i zaawansowaną PChN)

Parametr	Grupa A (bez dializy)	Grupa B (dializowani)
Średnia procentowa zmiana stężenia szczawianów w osoczu [%] (6 mies.)	-20,3 (średnia), -33,3 (LSM)	-40,3 (średnia), -42,4 (LSM)
Średnia procentowa zmiana stężenia szczawianów w osoczu [%] (12 mies.)	-69,3	-34,3
Średnia procentowa zmiana stężenia szczawianów w osoczu [%] (24 mies.)	-60,5	-30,6
Średnia bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu [μ mol/l] (6 mies.)	-35,3	-48,3
Średnia bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu [μ mol/l] (12 mies.)	-60,7	-42,4
Średnia bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu [μ mol/l] (24 mies.)	-27,9	-67,6
Średnia procentowa zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu [%] (6 mies.)	-10,6	b/d
Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu [mmol/1,73 m ² /24h] (6 mies.)	-0,53	b/d

Parametr	Grupa A (bez dializy)	Grupa B (dializowani)
Średnia procentowa zmiana stosunku UOx:Cr [%] (6 mies.)	-39,5	b/d
Średnia bezwzględna zmiana stosunku UOx:Cr [mmol/mmol] (6 mies.)	-0,188	b/d
Średnia zmiana eGFR [ml/min/1,73 m ²] (6 mies.)	-3,4	b/d
Zdarzenia związane ze złoгами w układzie moczowym (pacjentolata, 6 mies.)	1,48	0,00
Poprawa nefrokalcynozy [%] (6 mies.)	60,0	100,0

UOx:CR – stosunek szczawianów do kreatyniny, GGN- górna granica normy, LSM- metoda sumy najmniejszych kwadratów

Źródło: AKL Oxlumo, s. 86-96.

Wyniki badań z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE)

- **Martin-Hiqueras 2023:** Badanie objęło dzieci i dorosłych z genetycznie potwierdzoną pierwotną hiperoksalurią typu 1 (PH1), zarówno z zachowaną funkcją nerek, jak i pacjentów dializowanych.
 - U pacjentów z zachowaną funkcją nerek po 18 miesiącach leczenia lumazyranem:
 - Średnie stężenie szczawianów w moczu spadło o 65,7% (istotnie statystycznie względem wartości początkowych).
 - U 5 pacjentów osiągnięto wartości szczawianów <GGN.
 - eGFR wzrosło średnio o 10,5% (istotnie statystycznie względem wartości początkowych).
 - U pacjentów dializowanych:
 - Stężenie szczawianów w osoczu spadło o 24% (nieistotnie statystycznie względem wartości początkowych).
 - U większości pacjentów na początku występowały złogi/nefrokalcynoza; u części odnotowano poprawę.
 - Leczenie było dobrze tolerowane, nie zgłaszano ciężkich działań niepożądanych.
- **Sellier-Leclerc 2024 (DAILY-LUMA):** Wieloośrodkowe badanie obejmujące dzieci i dorosłych z PH1, w tym pacjentów z zachowaną funkcją nerek oraz z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (również dializowanych), leczonych lumazyranem przez co najmniej 2 lata we Francji.
 - DAILY-A (dzieci ≥6 lat i dorośli, eGFR >45 ml/min/1,73 m², N=22):
 - Istotny spadek wskaźnika UOx/Cr zarówno u dzieci, jak i dorosłych (p <0,01 u dzieci, p=0,03 u dorosłych).
 - Stabilizacja funkcji nerek (eGFR), a u niektórych poprawa.
 - Zmniejszenie liczby kamieni nerkowych i nasilenia nefrokalcynozy (choć nie zawsze istotne statystycznie ze względu na małą liczebność).
 - Spadek odsetka pacjentów wymagających nocnej hiperhydracji i żywienia przez gastrostomię, co pośrednio wskazuje na poprawę jakości życia.
 - DAILY-B (dzieci <6 lat, eGFR >45 ml/min/1,73 m², N=6):
 - Istotny spadek UOx/Cr (p=0,03).
 - Stabilizacja lub poprawa eGFR.
 - Poprawa lub ustąpienie nefrokalcynozy i zmniejszenie liczby kamieni nerkowych.
 - U części dzieci konieczność zwiększenia dawek lumazyranu.
 - DAILY-C (wszyscy z eGFR <45 ml/min/1,73 m², w tym dializowani):
 - Wyniki mniej jednoznaczne, szczególnie u najmłodszych dzieci z oksalozą niemowlęcą i u pacjentów dializowanych.
 - U pacjentów starszych i/lub po przeszczepieniu zmiany poziomu POx były podobne do wcześniejszych badań.
 - U pacjentów dializowanych kontrola POx była trudniejsza, szczególnie przy dializie otrzewnowej.
 - Najczęstsze działania niepożądane to przemijające reakcje w miejscu wstrzyknięcia; nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych.
- **Deesker 2025:** Badanie obejmujące dzieci i dorosłych z PH1, zarówno z zachowaną, jak i upośledzoną funkcją nerek, w tym po przeszczepieniu, leczonych lumazyranem w ramach krajowego programu dostępu do leków sierocych w Holandii.
 - Po 24 miesiącach leczenia lumazyranem:

- U 23% pacjentów osiągnięto pełną normalizację parametrów biochemicznych (szczawiany w moczu/osoczu).
- U 69% pacjentów uzyskano znaczący efekt biochemiczny, choć bez pełnej normalizacji.
- Nie odnotowano przypadków braku efektu lub pogorszenia.
- Redukcja stężenia szczawianów w moczu w grupie z eGFR >30 ml/min/1,73 m² wynosiła od 44% do 84%.
- W grupach z upośledzoną funkcją nerek redukcja szczawianów w osoczu sięgała 30-66%.
- Leczenie było dobrze tolerowane; najczęściej zgłaszano przemijające reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Opisy serii przypadków i pojedynczych przypadków

Do analizy włączono łącznie 13 publikacji, z czego 7 stanowiło opisy serii przypadków (od 2 do 9 pacjentów) a 6 – opisy pojedynczych przypadków. Zdecydowana większość opisanych przypadków dotyczyła populacji pediatrycznej. Opisano kilka przypadków pacjentów, u których leczenie LUM kontynuowano po przeszczepieniu nerki.

Wyniki przedstawione w seriach i opisach przypadków są spójne z wynikami badań pierwotnych, potwierdzając skuteczność LUM w szczególności w populacji pediatrycznej, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby i wcześniejszego leczenia transplantacyjnego. Obserwowano istotną poprawę parametrów biochemicznych (redukcję UOx i POx), stabilizację lub poprawę czynności nerek oraz regresję zmian strukturalnych w nerkach. Nie zaobserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych. Opisane wyniki należy traktować z ostrożnością, biorąc pod uwagę m.in. dużą heterogeniczność stanów klinicznych, rozbieżności z zakresie terapii wspomagającej, krótkie okresy obserwacji.

Szczegółowy opis serii przypadków i pojedynczych przypadków przedstawiono w rozdziale 6. AKL wnioskodawcy.

Ocena efektywności AOTMiT

W 2025 roku analitycy Agencji przygotowali raport oceniający efektywność leczenia lumazyranem na podstawie danych z SMPT oraz porównania z wynikami badań klinicznych (głównie ILLUMINATE-A) i danych RWE (*real-world evidence*). Kluczowe wnioski:

- Wyniki dotyczące procentowej redukcji dobowego wydalania szczawianów z moczem (skorygowanego o BSA) oraz odsetka pacjentów, u których uzyskano normalizację tego parametru, były nieco niższe niż w głównym badaniu rejestracyjnym leku Oxlumo. Natomiast odsetek pacjentów ze zbliżonym do normy wydalaniem szczawianów po około 6 miesiącach terapii był zbliżony zarówno w grupie objętej programem lekowym, jak i w badaniu klinicznym.
- W przypadku wskaźnika eGFR analizy nie wykazały wyraźnego trendu zmian średniej wartości względem stanu wyjściowego. Jedynie u jednego pacjenta w 4. punkcie kontrolnym odnotowano spadek eGFR do 59,4 ml/min/1,73 m² (z wartości początkowej 72,6 ml/min/1,73 m²), który następnie wzrósł do 64,3 ml/min/1,73 m² podczas ostatniej wizyty przed datą odcięcia danych. U pozostałych pacjentów nie zaobserwowano progresji przewlekłej choroby nerek do bardziej zaawansowanego stadium w trakcie obserwacji. W badaniu ILLUMINATE-A szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej pozostawał stabilny w obu analizowanych grupach.
- Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia analizy (m.in. bardzo mała liczba pacjentów, brak możliwości porównania z alternatywnymi terapiami), wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Oxlumo należy interpretować z dużą ostrożnością. Konieczne jest dalsze gromadzenie danych na temat ocenianego produktu.

Badania wtórne – Przeglądy systematyczne

- Yu 2024:
 - W metaanalizie wykazano istotne różnice na korzyść lumazyranu względem placebo dla wszystkich kluczowych wskaźników (dobowe wydalanie szczawianów, stosunek UOx:Cr, stężenie POx).
 - U chorych po przeszczepieniu nerki, u których zastosowano RNAi, nie zaobserwowano odkładania się kryształów szczawianów w tkankach, a stężenie POx istotnie się obniżało.
- CADTH 2023 (włączono 3 badania dotyczące lumazyranu: ILLUMINATE-A, ILLUMINATE-B oraz ILLUMINATE-C.):
 - We wszystkich trzech badaniach lumazyran istotnie obniżał:
 - stężenie szczawianów w moczu (skorygowane względem BSA),
 - stężenie szczawianów w osoczu,

- stosunek szczawianów do kreatyniny w moczu.
- Zmiany w eGFR i jakości życia były liczbowo niewielkie, ale czas leczenia był krótki, a liczba chorych nieduża, co ogranicza możliwość wyciągania wniosków.
- Wyniki badań jednoramiennych (ILLUMINATE-B i C) były spójne z wynikami ILLUMINATE-A. Eksperci uznali, że punkty końcowe są klinicznie istotne, ale podkreślili potrzebę dalszych badań długoterminowych.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa opiera się na wynikach badań klinicznych ILLUMINATE-A, ILLUMINATE-B, ILLUMINATE-C oraz badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE).

Bezpieczeństwo leczenia:

- Zgony: W żadnym z badań ILLUMINATE nie raportowano zgonów.
- Zdarzenia niepożądane: Zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym do umiarkowanego występowały u większości chorych w czasie trwania badań. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była reakcja w miejscu wstrzyknięcia. Inne często zgłaszane zdarzenia niepożądane obejmowały ból głowy, nieżyt nosa oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.
- Przerwanie leczenia:
 - ILLUMINATE-A: AE prowadzące do przerwania leczenia odnotowano u 1 chorego (3,8%) – zdarzeniem tym było zmęczenie i zaburzenia koncentracji, uznane za niezwiązane z badanym lekiem.
 - ILLUMINATE-B: Nie odnotowano żadnego przypadku przerwania leczenia.
 - ILLUMINATE-C: W grupie B odnotowano 2 (13,3%) zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i przerwania udziału w badaniu spowodowane przeszczepieniem wątroby/nerki.
- Długoterminowe bezpieczeństwo: W badaniu ILLUMINATE-A do 60. miesiąca u chorych leczonych LUM (N=39) zdarzenia niepożądane wystąpiły u 94,9% chorych, ciężkie AE u 15,4%, AE o ciężkim stopniu nasilenia u 10,3%, a AE prowadzące do przerwania leczenia u 2,6% chorych. W badaniu ILLUMINATE-B do 30. miesiąca AE wystąpiły u wszystkich chorych, ciężkie AE u 5,6%, a AE prowadzące do przerwania leczenia nie wystąpiły. W badaniu ILLUMINATE-C do 24. miesiąca AE wystąpiły u wszystkich chorych, ciężkie AE u 71,4%, AE o ciężkim stopniu nasilenia u 52,4%, a AE prowadzące do przerwania leczenia u 9,5% chorych.
- RWE: Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były przemijające reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Nie raportowano zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu.

Tabela 15. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa z badań ILLUMINATE-A, ILLUMINATE-B oraz ILLUMINATE-C

Badanie	Obserwacja	Grupa	Punkt końcowy, n (%)				
			Zgon	AE ogółem	AE o ciężkim stopniu nasilenia	Ciężkie AE	AE prowadzące do przerwania leczenia
ILLUMINATE-A	6 mies.	LUM	0 (0,0)	22 (84,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
		ECM	0 (0,0)	9 (69,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	60 mies.	LUM/LUM	0 (0,0)	25 (96,2)	4 (15,4)	5 (19,2)	1 (3,8)
		ECM/LUM	0 (0,0)	12 (92,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
ILLUMINATE-B	30 mies.	LUM, ogółem	0 (0,0)	18 (100,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)
ILLUMINATE-C	24 mies.	LUM, ogółem	0 (0,0)	21 (100,0)	11 (52,4)	15 (71,4) *	2 (9,5)

* Ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci gorączki wystąpiły u 6 chorych; ciężkie zdarzenia niepożądane związane z przeszczepem nerki wystąpiły u 4 chorych; a poważne zdarzenia niepożądane związane z przeszczepem wątroby/nerki wystąpiły u 2 chorych. Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły nie więcej niż 1 chorego. Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane za związane z lumazyranem.

Źródło: AKL Oxlumo, s. 157.

Główne ograniczenia dla analizy bezpieczeństwa:

- Brak danych długoterminowych. Analiza obejmuje dane z badań klinicznych, które mają ograniczony czas obserwacji. Długoterminowe skutki stosowania leku mogą nie być w pełni znane.

- Mała liczebność próby. W badaniach liczba uczestników była stosunkowo niewielka, co może wpływać na wiarygodność wyników i możliwość ich uogólnienia na szerszą populację.
- Brak grupy kontrolnej. Jedynie w badaniu rejestracyjnym uwzględniono grupę kontrolną przez stosunkowo krótki okres (6 miesięcy), co utrudnia ocenę rzeczywistego wpływu leku na pacjentów w porównaniu do standardowego leczenia.
- Zróżnicowanie populacji. Badania obejmują różne grupy wiekowe i stany zdrowia pacjentów, co może wpływać na wyniki i utrudniać jednoznaczną interpretację danych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizę konsekwencji kosztów (CCA). Analitycy przedstawili wyniki jedynie dla CUA.

Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Oxlumo porównano z ustalonym postępowaniem klinicznym (ang. *established clinical management*, ECM).

Populacja docelowa

Chorzy na pierwotną hiperoksalurię typu 1.

Perspektywa

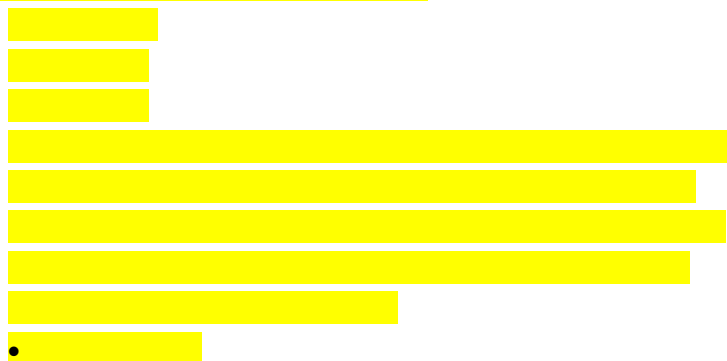
Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjentów).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (tzn. do osiągnięcia przez kohortę 100 lat).

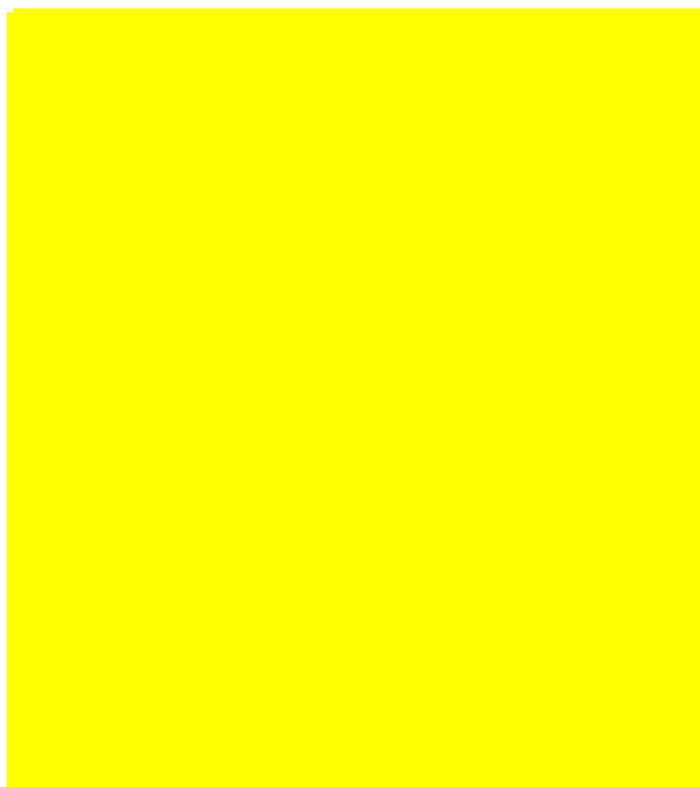
Model

W analizie wykorzystano model Markowa, który dostosowano do warunków polskich. Model uwzględnia dziewięć stanów zdrowia określonych na podstawie stadium przewlekłej choroby nerek CKD, poziomu szczawianu w osoczu i/lub statusu przeszczepu oraz stan śmierci.



Model ekonomiczny został opracowany w programie MS Excel.

W modelu przyjęto

**Rysunek 2.**

Źródło: AE wnioskodawcy, s. 23.

Szczegółowy opis modelu przedstawiono w rozdziale 5. AE wnioskodawcy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna



Uwzględnione koszty

Kategorie kosztów uwzględnione w analizie obejmują:

- Koszty leków.
- Koszty programu lekowego.
- Koszty przepisania i podania leków.
- Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.
- Koszty dializy.
- Koszty leczenia zdarzeń ostrych PH1 (kamica nerkowa).
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.
- Koszty opieki paliatywnej.
- Koszty transplantacji.
- Koszty leczenia powikłań ogólnoustrojowych.

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia w modelach Markowa pochodzą z różnych źródeł i są dostosowane do specyfiki przewlekłej choroby nerek (CKD) oraz innych stanów zdrowia związanych z pierwotną hiperoksalurią typu 1 (PH1).



5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 16. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	LUM	ECM	Wartość inkrementalna
Efekt [QALY]			
Perspektywa płatnika publicznego			
Bez RSS			
Koszt leczenia [zł]			
ICUR [zł/QALY]	1 208 330,25		
RSS			
Koszt leczenia [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Perspektywa wspólna			
Bez RSS			
Koszt leczenia [zł]			
ICUR [zł/QALY]	1 208 101,56		

Parametr	LUM	ECM	Wartość inkrementalna
RSS			
Koszt leczenia [zł]			
ICUR [zł/QALY]			

Źródło: AE wnioskodawcy, s 14-16.

Oszacowany ICUR wyniósł 1,2 mln zł względem ECM bez zastosowania umów dzielenia ryzyka oraz przy uwzględnieniu RSS. [REDACTED] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (244 821 zł/QALY).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Progowa cena zbytu netto dla leku Oxlumo, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy⁵, zaprezentowano w tabeli poniżej. Oszacowana wartość progowa jest [] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Tabela 17. Progowe ceny zbytu netto

	CZN z RSS	CZN bez RSS
Perspektywa płatnika publicznego		
Perspektywa wspólna		

Źródło: AE wnioskodawcy, str. 15.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową oraz wielokierunkową analizę wrażliwości.

Analiza jednokierunkowa

Została przeprowadzona dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Kluczowe elementy tej analizy obejmowały zmiany w zakresie:

⁵ 244 821 zł/QALY

Analiza wielokierunkowa

Została przeprowadzona w celu oceny wpływu jednoczesnych zmian kilku parametrów na wyniki analizy.

W wielokierunkowej analizie wrażliwości prawdopodobieństwo, że oceniana technologia będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności), wynosi .

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 18. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak/?	Opis populacji jest zbyt ogólny i nie zawiera szczegółowych kryteriów kwalifikacji, które mają zostać rozszerzone w ramach programu lekowego.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak/?	j.w.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	W APD wnioskodawcy wskazano, że jako terapię reprezentującą ECM przyjęto pirydoksyne. Wytyczne dot. PH1 wskazują, że łączona/sekwencyjna transplantacja wątroby i nerki jest opcją dla chorych z przewlekłą chorobą nerek CKD 4 lub ESKD.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	Tak	Wykonano CUA oraz CCA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	Zaprezentowano wyniki zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej (NFZ+pacjent).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	Tak	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	Tak	Horyzont dożywności. W analizie wrażliwości testowane alternatywne, krótsze horyzonty czasowe.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	Tak	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Tak	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Tak	–
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	Tak	Tak, jedno- oraz wielokierunkową.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

- Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono jego walidację. Obejmowała ona walidację wewnętrzną (sprawdzenie poprawności działania modelu i zgodności wyników z założeniami), walidację konwergencji (porównanie z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego) oraz walidację zewnętrzną (ocena zgodności z danymi empirycznymi). W ramach walidacji nie wykryto nieprawidłowości, jednak podkreślono, że brak długoterminowych danych klinicznych ogranicza możliwość pełnej weryfikacji modelu.
- Ze względu na brak długoterminowych danych klinicznych, konieczne było modelowanie efektów zdrowotnych w horyzoncie dożywotnim, wykraczającym poza okres obserwacji w badaniach klinicznych. Oznacza to, że wyniki są w dużej mierze oparte na ekstrapolacji i założeniach modelowych, a nie na bezpośrednich obserwacjach. Dodatkowo istnieje znaczna niepewność co do utrzymania efektu terapeutycznego przez całe życie pacjenta.
- Wartości użyteczności (jakości życia) dla poszczególnych stanów zdrowia oparto na ograniczonej liczbie badań oraz na danych ogólnopopulacyjnych, co może nie w pełni odzwierciedlać rzeczywistych doświadczeń pacjentów z PH1.
- Koszty uwzględnione w analizie (leki, dializy, przeszczepy, leczenie powikłań itd.) zostały oszacowane na podstawie aktualnych taryf NFZ, danych refundacyjnych i założeń modelowych, jednak należy podkreślić, że analiza prowadzona jest w bardzo długim, dożywotnim horyzoncie czasowym. Oznacza to, że wszelkie zmiany w systemie ochrony zdrowia, cenach leków, dostępności technologii czy praktyce klinicznej, które mogą wystąpić w przyszłości, mogą istotnie wpłynąć na rzeczywiste koszty, przez co szacunki przedstawione w analizie są obciążone znaczną niepewnością.

- Ze względu na bardzo rzadkie występowanie PH1, dostępność danych klinicznych i ekonomicznych jest ograniczona, wyniki modelowania mogą być obciążone większą niepewnością niż w przypadku częstszych schorzeń.

Analiza ekonomiczna terapii lumazyranem obciążona jest znaczną niepewnością wynikającą z ograniczeń metodologicznych i specyfiki rzadkiej choroby PH1.

, a horyzont dożywotni wymaga ekstrapolacji efektów zdrowotnych przy braku długoterminowych danych, co zwiększa ryzyko błędów. Wartości użyteczności oparto na ograniczonych źródłach, a koszty oszacowano w bardzo długiej perspektywie, podatnej na zmiany w systemie ochrony zdrowia.

Ze względu na rzadkość PH1 i ograniczoną dostępność danych klinicznych oraz ekonomicznych,

wnioski należy interpretować ostrożnie, z uwzględnieniem przyjętych założeń i potencjalnych odchyłeń od rzeczywistych warunków klinicznych.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Model wnioskodawcy jest zgodny z założeniami przedstawionymi w analizie. Analitycy Agencji potwierdzili poprawność strukturalną modelu oraz danych wejściowych, nie stwierdzając błędów wpływających na wiarygodność wyników.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (tj. płatnika publicznego i pacjenta). Analitycy przedstawili wyniki jedynie dla perspektywy płatnika publicznego (wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od kwietnia 2026 do końca marca 2029 roku.

Struktura modelu (jeśli dotyczy)

Model oparto o założenia i strukturę modelu ekonomicznego, które przedstawiono w rozdziale 5.1.1 niniejszej analizy weryfikacyjnej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową analizy stanowią chorzy na pierwotną hiperoksalurię typu 1.

Udziały w rynku

Uwzględnione koszty

Kategorie kosztowe analizy wpływu na budżet przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)	III rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	8		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			

Źródło: BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.5.

Aktualnie lumazyran jest finansowany w ramach programu lekowego B.129.FM.

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku	9 272 839,09	14 045 055,18	17 421 319,13			
Koszty pozostałe	-899 656,82	-1 551 227,74	-1 923 594,22			
Koszty sumaryczne	8 373 182,27	12 493 827,44	15 497 724,91			

Źródło: Plik obliczeniowy BIA wnioskodawcy, rozdz. 3.3. BIA wnioskodawcy.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o kontynuacji finansowania lumazyranu ze środków publicznych nastąpi wydatków płatnika publicznego.

Prognozowany wzrost wydatków całkowitych, w przypadku uwzględnienia RSS, wyniesie około zł w 1. roku, około zł w 2. roku oraz około zł w 3. roku. Z kolei w przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, prognozowany wzrost wydatków całkowitych wyniesie około 8,4 mln zł w 1. roku, około 12,5 mln zł w 2. roku oraz około 15,5 mln zł w 3. roku.

Komentarz analityków Agencji

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki.

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano poprzez 5 scenariuszy analizy wrażliwości.

Zestawienie wszystkich parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, znajduje się w rozdz. 3.2. BIA wnioskodawcy, a wyniki analizy wrażliwości w rozdz. 4. BIA wnioskodawcy.

Komentarz analityków Agencji

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Nie uwzględniono pacjentów, którzy będą spełniać dodatkowe, zaproponowane kryteria włączenia. W związku z powyższym populacja może nie odzwierciedlać rzeczywistych wartości.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 3-letnim.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Nie przedstawiono podziału rynku w scenariuszu istniejącym. Wnioskodawca założył, że scenariusz istniejący obrazuje sytuację, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w ramach programu lekowego w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego. W APD wskazano, że w analizach m.in. ze względu na wytyczne kliniczne, jako terapię reprezentującą ECM przyjęto pirydoksynę.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	?	Wnioskodawca założenia dotyczące przyszłej sprzedaży oparł na W związku z powyższym przedstawione przez wnioskodawcę założenia dotyczące przyszłej sprzedaży Oxlumo mogą nie odzwierciedlać stanu faktycznego.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	W dostarczonym modelu BIA nie przedstawiono powyższych informacji. Oszacowano koszty leku w poszczególnych latach analizy, które oparto na danych uwzględnionych w modelu AE dotyczących ilości fiolek, które zostaną zużyte w trakcie cyklu.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości (analiza wartości skrajnych) oraz analizy scenariuszy (5 scenariuszy).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

Oprócz ograniczeń wskazanych przez wnioskodawcę (BIA, s. 38-39), analitycy zidentyfikowali również następujące dodatkowe ograniczenia:

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

W ramach weryfikacji poprawności dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji sprawdzili, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Oceniono również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet i/lub w uzupełnieniu analiz. Poprawność działania modelu sprawdzono m.in. testując działanie zawartych sekwencji obliczeń oraz wprowadzając wartości zerowe. Nie odnaleziono błędów uniemożliwiających działanie modelu.

Analizę wpływu na budżet oparto o założenia i strukturę modelu ekonomicznego. W konsekwencji, wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy wpływu na budżet.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Wielkość populacji

Podsumowując, według szacunków Agencji, docelowa populacja zgodna z poszerzonymi kryteriami włączenia może liczyć 11 pacjentów. Należy jednak uwzględnić trudności diagnostyczne oraz możliwość rozpoznawania nowych przypadków.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku	8 372 544,32	7 702 891,80	7 066 384,56			
Koszty pozostałe	-837 001,74	-1 129 237,44	-1 384 576,21			
Koszty sumaryczne	7 535 542,58	6 573 654,36	5 681 808,35			

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o kontynuacji finansowania lumazyranu ze środków publicznych nastąpi wydatków płatnika publicznego.

Prognozowany wzrost wydatków całkowitych, w przypadku uwzględnienia RSS, wyniesie około zł w 1. roku, około zł w 2. roku oraz około zł w 3. roku. Z kolei w przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, prognozowany wzrost wydatków całkowitych wyniesie około 7,5 mln zł w 1. roku, około 6,6 mln zł w 2. roku oraz około 5,7 mln zł w 3. roku.

⁶ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/182/RPT/OT.422.0.42.2025%20zmiany%20PL%20B.129.FM_BIP.pdf [dostęp: 24.11.2025]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku	9 223 698,98	13 970 614,75	17 329 026,89			
Koszty pozostałe	-900 136,84	-1 551 813,27	-1 924 169,07			
Koszty sumaryczne	8 323 562,14	12 418 801,48	15 404 857,82			

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o kontynuacji finansowania lumazyranu ze środków publicznych nastąpi wydatków płatnika publicznego.

Prognozowany wzrost wydatków całkowitych, w przypadku uwzględnienia RSS, wyniesie około zł w 1. roku, około zł w 2. roku oraz około zł w 3. roku. Z kolei w przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, prognozowany wzrost wydatków całkowitych wyniesie około 8,3 mln zł w 1. roku, około 12,4 mln zł w 2. roku oraz około 15,4 mln zł w 3. roku.

Analiza wrażliwości

Parametr	Analiza podstawowa	Parametr testowany	Inkrementalny koszt całkowity			Inkrementalny koszt leków		
			I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy.



7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Wraz z dokumentacją od wnioskodawcy, Ministerstwo przekazało Agencji program lekowy B.129.FM zawierający proponowane zmiany dotyczące poszczególnych części obecnie obowiązującego programu lekowego. W poniższej tabeli przedstawiono obowiązujące obecnie zapisy oraz propozycje ich modyfikacji.

Tabela 25. Zestawienie zapisu obowiązującego PL oraz propozycji zmian do PL B.129.FM

Dotychczasowe (aktualne) zapisy PL	Proponowane zmiany	Uwagi*
Kryteria kwalifikacji		
Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta: 1) potwierdzenie choroby PH1 badaniem molekularnym; 2) przewlekła choroba nerek w stadium I-III (eGFR >30 ml/min/1,73m²); 3) średnie dobowe wydalanie szczawianów z moczem $\geq 0,70$ mmol /1,73 m²/24h; 4) brak efektywności terapii witaminą B₆ (pirydoksyną) rozumianej jako redukcja dobowego wydalania szczawianów z moczem $\geq 30\%$ w okresie co najmniej 3-miesięcznym; 5) pisemna świadoma zgoda pacjenta na leczenie; w przypadku pacjentów poniżej 18. roku życia – zgoda opiekuna prawnego. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.	Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta: 1) potwierdzenie choroby PH1 badaniem molekularnym; 2) pacjenci z PH1 i przewlekłą chorobą nerek w stadium I-III (eGFR >30 ml/min/1,73m²), u których średnie dobowe wydalanie szczawianów z moczem wynosi $\geq 0,70$ mmol /1,73 m²/24h; 3) pacjenci z PH1 i przewlekłą chorobą nerek w stadium I-III (eGFR >30 ml/min/1,73m²), u których stwierdzono brak efektywności terapii witaminą B₆ (pirydoksyną) rozumianej jako redukcja dobowego wydalania szczawianów z moczem $\geq 30\%$ w okresie co najmniej 3- miesięcznym; 4) pacjenci z PH1 z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV-V (eGFR <30 ml/min/1,73m²) i po przeszczepie nerki, leczeni uprzednio lumazyranem w ramach programu lekowego; 5) pacjenci, u których rozpoznano PH1 w stadium IV-V przewlekłej choroby nerek (eGFR <30 ml/min/1,73m²) lub po przeszczepie nerki; 6) pisemna świadoma zgoda pacjenta na leczenie; w przypadku pacjentów poniżej 18. roku życia – zgoda opiekuna prawnego. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.	Zgodnie z wytycznymi ERKNet/OxalEurope 2023 leczenie za pomocą RNAi zaleca się, 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. Również wytyczne OHF 2024 wskazują, że terapia powinna być kontynuowana także u chorych z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek lub wymagających dializoterapii. Wytyczne nie odnoszą się natomiast do możliwości stosowania LUM u chorych po przeszczepie nerki. Należy zwrócić uwagę na znacznie ograniczone dowody naukowe dot. efektywności klinicznej LUM w populacji pacjentów z PChN w stadium IV-V (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) oraz pacjentów po przeszczepie nerki. Spośród badań ILLUMINATE, jedynie badanie ILLUMINATE-C (N=21 pacjentów) kwalifikowało pacjentów o niskim wyjściowym eGFR eGFR ≤ 45 ml/min/1,73m². Zaledwie dwóch pacjentów w trakcie badania zostało poddanych przeszczepieniu nerki i kontynuowało leczenie lumazyranem. Zgodnie z ChPL Oxlumo, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek zwraca się uwagę na zwiększone ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej lub nasilenia objawów istniejącej kwasicy metabolicznej związane ze stosowaniem LUM. W związku z powyższym ww. grupa chorych wymaga ścisłego monitorowania podczas leczenia LUM. W opinii Eksperta 2 zasadna jest zmiana polegająca na rozszerzeniu populacji kwalifikującej się do PL o pacjentów z PChN w stadium IV-V (eGFR <30 ml/min/1,73m²) i po przeszczepie nerki, leczonych uprzednio LUM w ramach Programu Lekowego, jak również potencjalnych, nowych pacjentów, u których rozpoznano PH1 dopiero w stadium IV-V PChN (eGFR <30 ml/min/1,73m²) lub po izolowanym przeszczepie nerki. W uzasadnieniu swojego stanowiska

Dotychczasowe (aktualne) zapisy PL	Proponowane zmiany	Uwagi*
		Ekspert 2 powołuje się na zgodność wnioskowanych zmian z rekomendacjami światowymi.
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu		
1) eGFR <30 ml/min/1,73m ² ; 2) klinicznie istotne nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT i AST > 2xULN; bilirubina całkowita >1,5xULN; INR > 1,5ULN); 3) zakażenie wirusem HIV lub WZW B lub WZW C; 4) przeszczepienie nerki lub wątroby; 5) nietolerancja wstrzyknięć podskórnych; 6) ciąża; 7) karmienie piersią; 8) odmowa stosowania antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym; 9) historia nadużywania alkoholu w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub niemożność lub niechęć do ograniczenia spożycia alkoholu w trakcie leczenia; 10) wcześniejsze leczenie lumazyranem sodowym (nie dotyczy pacjentów, którzy byli leczeni lumazyranem sodowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego).	1) stan po przeszczepieniu wątroby; 2) nietolerancja wstrzyknięć podskórnych; 3) ciąża; 4) karmienie piersią; 5) historia nadużywania alkoholu w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub niemożność lub niechęć do ograniczenia spożycia alkoholu w trakcie leczenia. Usunięcie zapisu: 1) eGFR <30 ml/min/1,73m ² ; 2) klinicznie istotne nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT i AST > 2xULN; bilirubina całkowita >1,5xULN; INR > 1,5ULN); 3) zakażenie wirusem HIV lub WZW B lub WZW C; 8) odmowa stosowania antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym; 10) wcześniejsze leczenie lumazyranem sodowym (nie dotyczy pacjentów, którzy byli leczeni lumazyranem sodowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego).	Brak dowodów dla pacjentów z zaburzeniami funkcji wątroby, dodatkowo pacjenci ci byli wykluczani z badań ILLUMINATE. Brak dowodów naukowych dot. stosowania LUM u kobiet w ciąży. W opinii Eksperta 2 proponowane zmiany są zasadne. W uzasadnieniu Ekspert powołuje się na ChPL, zgodnie z którym warunki wskazane w pkt 2, 3, 8 oraz 10 nie stanowią przeciwwskazań do leczenia. Dodatkowo Ekspert wskazuje, że „historia nadużywania alkoholu (...)” również nie powinna być przeciwwskazaniem do wdrożenia leczenia LUM.
Kryteria wyłączenia z programu		
1) nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT i AST >2xULN; bilirubina całkowita >1,5xULN; INR >1,5ULN); 2) brak skuteczności leczenia stwierdzony przez Zespół Koordynacyjny rozumiany jako brak redukcji wydalania szczawianów z moczem >30% w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia, w porównaniu do wartości wyjściowych; 3) osiągnięcie stadium IV lub V PChN (eGFR <30 ml/min/1,73m ²); 4) wystąpienie nadwrażliwości na lek; 5) ciąża; 6) karmienie piersią; 7) zakażenie wirusem HIV lub WZW B lub WZW C.	1) nieskuteczność leczenia lumazyranem, rozumiana jako brak redukcji wydalania szczawianów z moczem >30% w porównaniu do wartości wyjściowych w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia, u pacjentów z PH1 i przewlekłą chorobą nerek w stadium I-III (eGFR >30 ml/min/1,73m²). Z programu nie wyłącza się pacjentów, u których wydalanie szczawianów w/w okresie obniżyło się < 1,5 GGN, niezależnie od ich odsetkowej redukcji w porównaniu do wartości wyjściowych a) nieskuteczność leczenia lumazyranem, rozumiana jako utrzymywanie się poziomu szczawianów w osoczu >50 mol/l w 12 miesięcznym okresie obserwacji u pacjentów z PH1 i przewlekłą chorobą nerek w stadium IV-V (eGFR <30 ml/min/1,73m²); 2) wystąpienie nadwrażliwości na lek; 3) ciąża po rozważeniu oczekiwanych korzyści dla zdrowia kobiety i potencjalnych zagrożeń dla płodu; 4) karmienie piersią. Usunięcie zapisu: 1) nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT i AST >2xULN; bilirubina całkowita >1,5xULN; INR >1,5ULN);	W przypadku pacjentów z PChN w stadium I-III doprecyzowanie kryterium wyłączenia z programu o zapis „Z programu nie wyłącza się pacjentów, u których wydalanie szczawianów w/w okresie obniżyło się <1,5 GGN, niezależnie od ich odsetkowej redukcji w porównaniu do wartości wyjściowych” jest zgodnie z wytycznymi ERKNet/OxalEurope 2023. Dodanie kryterium wyłączenia pacjentów z programu odnoszącego się do wartości stężenia szczawianów w osoczu wynika z proponowanego rozszerzenia populacji kwalifikującej się do programu o pacjentów z PChN w stadium IV-V. U tych chorych zgodnie z wytycznymi OxalEurope 2023 rekomenduje się monitorowanie stężenia szczawianów w osoczu. Brak dowodów naukowych dot. stosowania LUM u kobiet w ciąży. Doprecyzowanie zapisu dotyczącego ciąży jest zgodnie z ChPL Oxlumo, gdzie wskazano, że „Można rozważyć stosowanie produktu Oxlumo w okresie ciąży, biorąc pod

Dotychczasowe (aktualne) zapisy PL	Proponowane zmiany	Uwagi*
	2) brak skuteczności leczenia stwierdzony przez Zespół Koordynacyjny rozumiany jako brak redukcji wydalania szczawianów z moczem >30% w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia, w porównaniu do wartości wyjściowych; 3) osiągnięcie stadium IV lub V PChN (eGFR <30 ml/min/1,73m²); 7) zakażenie wirusem HIV lub WZW B lub WZW C.	uwagę oczekiwaną korzyści dla zdrowia kobiety i potencjalne zagrożenia dla płodu.” W opinii Eksperta 2 proponowane zmiany są zasadne z drobnymi modyfikacjami jak niżej: „1) nieskuteczność leczenia lumazyranem, rozumiana jako brak redukcji wydalania szczawianów z moczem >30% w porównaniu do wartości wyjściowych w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia, u pacjentów z PH1 i przewlekłą chorobą nerek w stadium I-III (eGFR>30 ml/min/1,73m²). Z programu nie wyłącza się pacjentów, u których wydalanie szczawianów w/w okresie obniżyło się <1,5 GGN <u>jeżeli utrzymują wydalanie szczawianów <1 mmol/1,73m²/24h</u>, niezależnie od ich odsetkowej redukcji w porównaniu do wartości wyjściowych.” Zdaniem Eksperta pozwoli to uniknąć nieracjonalnej klinicznie konieczności wyłączenia z leczenia wyjątkowych przypadków pacjentów z wyjściowo „umiarkowaną” hiperoksalurią, którzy mimo nie osiągnięcia „standardowej” redukcji wydalania szczawianów z moczem <30% osiągną wartości suboptymalne (<1 mmol/1,73m²/24h). „a) nieskuteczność leczenia lumazyranem, rozumiana jako utrzymywanie się poziomu szczawianów w osoczu <u>>90 umol/l</u> w 12 miesięcznym okresie obserwacji u pacjentów z PH1 i przewlekłą chorobą nerek w stadium IV-V (eGFR< 30 ml/min/1,73m²).” Zdaniem Eksperta wg danych literaturowych opartych na obserwacjach klinicznych należy podwyższyć poziom szczawianów w osoczu dla oceny skuteczności leczenia u pacjentów z PH1 w stadium IV-V PCHN. Poziom 80-90 umol/l uważany jest obecnie za górny próg warunkujący „bezpieczny” izolowany przeszczep nerki u pacjentów z PH1 leczonych lumazyranem.
Kryteria zawieszenia leczenia w programie		
Brak	W uzasadnionych przypadkach (w tym: ciąża, okres karmienia piersią, przemijające i niezagrożające życiu pacjenta działania niepożądane) Zespół Koordynacyjny może zawiesić leczenie w ramach Programu na określony czas.	W opinii Eksperta 2 zaproponowane zmiany dotyczące kryteriów zawieszenia leczenia w programie są zasadne.
Badania przy kwalifikacji		
1) pomiar wzrostu i masy ciała; 2) test ciążowy dla kobiet w wieku rozrodczym; 3) badanie DNA dla określenia mutacji genu AGXT; 4) badania przesiewowe w kierunku HIV oraz HBV, HCV;	1) pomiar wzrostu i masy ciała; 2) test ciążowy dla kobiet w wieku rozrodczym; 3) badanie DNA dla określenia mutacji genu AGXT; 4) ocena laboratoryjna:	Rozróżnienie badań w ramach oceny laboratoryjnej wydaje się uzasadnione ze względu na proponowane rozszerzenie populacji kwalifikującej się do programu. Zgodnie z wytycznymi ERKNet/OxalEurope 2023 zaleca się

Dotychczasowe (aktualne) zapisy PL	Proponowane zmiany	Uwagi*
5) ocena laboratoryjna: a) co najmniej dwukrotna ocena dobowego wydalania szczawianów z moczem ($\text{mmol} / 1,73 \text{ m}^2/24\text{h}$), b) badania krwi: morfologia, kreatynina z oceną eGFR (formuła MDRD dla dorosłych lub wg Schwartz'a dla dzieci), mocznik, kwas moczowy, białko całkowite, albumina, AST, ALT, ALP, bilirubina, elektrolity (sód, potas, wapń, fosforany, chlorki), układ krzepnięcia (czas protrombinowy, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji- APTT, międzynarodowy współczynnik znormalizowany- INR), gazometria krwi żyłnej, c) badanie ogólne moczu; 6) USG układu moczowego.	a) średnia z co najmniej dwukrotnej oceny dobowego wydalania szczawianów z moczem ($\text{mmol} / 1,73 \text{ m}^2/24\text{h}$) u chorych w stadium I-III przewlekłej choroby nerek ($\text{eGFR} > 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$), b) ocena poziomu szczawianów w osoczu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV-V ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$), c) 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, d) badanie ogólne moczu u pacjentów z zachowaną diurezą; 5) USG układu moczowego. Usunięcie zapisu: 4) badania przesiewowe w kierunku HIV oraz HBV, HCV.	oznaczanie szczawianów w osoczu wyłącznie u pacjentów z PChN w stadium co najmniej IV. W opinii Eksperta 2 warunek oceny układu krzepnięcia (czas protrombinowy, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji- APTT, międzynarodowy współczynnik znormalizowany- INR), przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia jest merytorycznie nieuzasadniony. Naraża pacjenta na potencjalnie dodatkowe pobrania krwi, zwiększa koszty i nie przynosi żadnych korzyści medycznych w odniesieniu do terapii lumazyranem. Zdaniem Eksperta ww. zapisy należy usunąć.
Monitorowanie leczenia		
Po pierwszych sześciu miesiącach leczenia, lekarz dokonywać będzie oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie. Badania co 3 miesiące: 1) pomiar wzrostu (pacjenci pediatryczni) i masy ciała; 2) ocena laboratoryjna: a) co najmniej dwukrotna ocena dobowego wydalania szczawianów z moczem ($\text{mmol} / 1,73 \text{ m}^2/24\text{h}$), b) badania krwi: morfologia, kreatynina z oceną eGFR (formuła MDRD dla dorosłych lub wg Schwartz'a dla dzieci), mocznik, kwas moczowy, białko całkowite, albumina, AST, ALT, ALP, bilirubina, elektrolity (sód, potas, wapń, fosforany, chlorki), układ krzepnięcia (czas protrombinowy, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji- APTT, międzynarodowy współczynnik znormalizowany- INR), gazometria krwi żyłnej, c) badanie ogólne moczu, d) USG układu moczowego, w przypadku uznania za konieczne przez lekarza prowadzącego. Weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o w/w kryteria oraz ocenę stanu klinicznego pacjenta dokonywaną przez Zespół Koordynacyjny.	Badania co 3 miesiące: 1) pomiar wzrostu (pacjenci pediatryczni) i masy ciała; 2) ocena laboratoryjna: a) średnia z co najmniej dwukrotnej oceny dobowego wydalania szczawianów z moczem ($\text{mmol} / 1,73 \text{ m}^2/24\text{h}$) u chorych w stadium I-III przewlekłej choroby nerek ($\text{eGFR} > 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$), b) ocena poziomu szczawianów w osoczu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV-V ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$), c) 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, d) badanie ogólne moczu u pacjentów z zachowaną diurezą, e) USG układu moczowego. Weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o w/w kryteria oraz ocenę stanu klinicznego pacjenta dokonywaną przez Zespół Koordynacyjny. Usunięcie zapisu: Po pierwszych sześciu miesiącach leczenia, lekarz dokonywać będzie oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie.	Zmiana w zakresie badań wykonywanych w ramach monitorowania leczenia wynika z proponowanego rozszerzenia kryteriów kwalifikacji o pacjentów z PChN w stadium IV-V. W opinii Eksperta 2 warunek oceny układu krzepnięcia (czas protrombinowy, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji- APTT, międzynarodowy współczynnik znormalizowany- INR), przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia jest merytorycznie nieuzasadniony. Naraża pacjenta na potencjalnie dodatkowe pobrania krwi, zwiększa koszty i nie przynosi żadnych korzyści medycznych w odniesieniu do terapii lumazyranem. Zdaniem Eksperta ww. zapisy należy usunąć.
Monitorowanie programu		
1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.	1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.	Proponowane zmiany wynikają ze zmian proponowanych w części programu dotyczącej monitorowania leczenia. Ekspert 2 potwierdza zasadność proponowanych zmian.

Dotychczasowe (aktualne) zapisy PL	Proponowane zmiany	Uwagi*
2) Uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności: a) procentowa zmiana dobowego wydalania szczawianów z moczem ($\text{mmol}/1,73\text{m}^2/24\text{h}$), b) zmiana funkcji nerek za pomocą oceny współczynnika eGFR. 3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.	2) Uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności: a) procentowa zmiana i bezwzględna wartość dobowego wydalania szczawianów z moczem ($\text{mmol}/1,73\text{m}^2/24\text{h}$), b) zmiana funkcji nerek za pomocą oceny wskaźnika eGFR, c) zmiana poziomu stężenia szczawianów w osoczu. 3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.	

*Ekspert 1 nie przedstawił uwag do proponowanych zmian zapisów PL

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Oxlumo (lumazyran) we wskazaniu: leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.11.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Oxlumo i lumazyran. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na potencjalną korzyść lumazyranu dla pacjentów z pierwotną hiperoksalurią typu 1. Rekomendacje dotyczą wskazania zgodnego z ChPL i nie odnoszą się do szczegółowych kryteriów, jakie powinni spełniać pacjenci. W rekomendacji CDA-AMC zalecono refundację lumazyranu w ocenianym wskazaniu pod warunkiem spełnienia określonych warunków, w tym obniżenia ceny leku. W rekomendacji HAS zalecany poziom refundacji wynosi 65%.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 26. Rekomendacje refundacyjne dla leku Oxlumo (lumazyran) w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CDA-AMC 2023 Kanada Link	Leczenie pierwotnej hiperoksalurii typu 1 w celu obniżenia poziomu szczawianów w moczu u dzieci i dorosłych.	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie</u> • W jednym badaniu klinicznym wykazano, że Oxlumo obniżało stężenie szczawianów w moczu w ciągu 24 godzin u pacjentów w wieku 6 lat i starszych w porównaniu z placebo. W dwóch badaniach klinicznych wykazano, że Oxlumo obniża stężenie szczawianów w moczu i osoczu u pacjentów w wieku poniżej 6 lat oraz u pacjentów z chorobą nerek, poddawanych hemodializie lub nie. • Oxlumo może zaspokajać niektóre potrzeby zgłaszane przez pacjentów, takie jak zmniejszenie tworzenia się szczawianów, ale brakowało dowodów sugerujących, że Oxlumo zapobiega powstawaniu kamieni nerkowych lub schyłkowej niewydolności nerek, poprawia jakość życia związaną ze zdrowiem lub opóźnia konieczność przeszczepu narządu. • Na podstawie oceny CADTH terapia Oxlumo przy obecnej cenie nie jest uznawana za kosztowo efektywną; konieczne jest obniżenie ceny. • Na podstawie publicznych cen katalogowych szacuje się, że w ciągu najbliższych 3 lat lek Oxlumo będzie kosztował publiczne programy refundacyjne około 122 mln dolarów. Jednak rzeczywisty wpływ na budżet jest niepewny, ponieważ nieznana jest łączna liczba pacjentów z PH1 kwalifikujących się do refundacji lekiem Oxlumo. <u>Warunki refundacji</u> • Lek Oxlumo powinien być refundowany wyłącznie w celu leczenia osób z genetycznie potwierdzoną diagnozą PH1 i których wydalanie szczawianów z moczem nie uległo normalizacji przy zastosowaniu standardowej terapii (w tym 3-6 miesięcy suplementacji witaminą B₆). • Lek Oxlumo powinien być refundowany wyłącznie w przypadku obniżenia jego ceny oraz gdy jest on przepisywany po raz pierwszy przez nefrologa lub specjalistę chorób metabolicznych posiadającego doświadczenie w diagnostyce i leczeniu PH1.
G-BA 2021 Niemcy Link/Link	Leczenie pierwotnej hiperoksalurii typu 1 (PH1) we wszystkich grupach wiekowych.	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie</u> • W przypadku dzieci, młodzieży i dorosłych z pierwotną hiperoksalurią typu 1 istnieje przesłanka wskazująca na dodatkową korzyść, której nie można określić wymiennie, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na jej ocenę.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2021 Francja Link	Leczenie pierwotnej hiperoksalurii typu 1 (PH1) we wszystkich grupach wiekowych.	Rekomendacja pozytywna Komisja wydaje pozytywną opinię w sprawie włączenia zarówno do szpitalnego wykazu leków refundowanych, jak i detalicznego wykazu leków refundowanych, zatwierdzonych do stosowania w wskazaniach i dawkach określonych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. <u>Uzasadnienie</u> Biorąc pod uwagę: - skuteczność lumazyranu w zakresie obniżania poziomu szczawianów w moczu i krwi oraz jego profil bezpieczeństwa, - powagę schorzenia i jego rzadkość występowania, bardzo częściowe zaspokojenie potrzeb medycznych, częściową odpowiedź na zidentyfikowane potrzeby, biorąc pod uwagę oczekiwany wpływ na zachorowalność i śmiertelność oraz na ścieżkę opieki i/lub życia, który jednak nadal wymaga potwierdzenia ze względu na brak danych klinicznych, Oxlumo prawdopodobnie nie będzie miało dodatkowego wpływu na zdrowie publiczne; - niedojrzałość danych dotyczących pacjentów z PH1 z zaawansowaną chorobą nerek (z dializą lub bez), brak danych dotyczących klinicznie istotnych punktów końcowych w tej chorobie (kamica nerkowa, pogorszenie czynności nerek, objawy kliniczne w stadium ogólnoustrojowej oksalozji), brak solidnych danych dotyczących jakości życia, niepewność co do długoterminowego bezpieczeństwa, szczególnie w odniesieniu do rozwoju przeciwciał przeciwko lumazyranowi, Komitet uważa, że Oxlumo zapewnia umiarkowaną wartość dodaną kliniczną (CAV III) w obecnym schemacie leczenia pierwotnej hiperoksalurii typu 1. <u>Warunki refundacji</u> - Zalecany poziom refundacji: 65%.
NICE 2023 Wielka Brytania Link	Pierwotna hiperoksaluria typu 1 u osób w każdym wieku.	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie</u> - Wyniki badań klinicznych sugerują, że po 6 miesiącach leczenia lumazyran w połączeniu ze standardową opieką zmniejsza poziom szczawianów w organizmie pacjenta w porównaniu z samą standardową opieką. Wpływ PH1 i zaawansowanej choroby nerek na jakość życia pacjentów w modelu ekonomicznym jest niepewny. Powoduje to niepewność szacunków dotyczących opłacalności. Mimo to lumazyran prawdopodobnie zapewni istotne korzyści kliniczne osobom z PH1 i jest uważany za właściwe wykorzystanie zasobów NHS w kontekście wysoce specjalistycznych usług. - Przy zastosowaniu preferowanych założeń komisji oraz poufnej zniżki dla lumazyranu oraz uzgodnionej wagi QALY, wskaźniki ICER prawdopodobnie mieściłyby się w zakresie, który NICE zazwyczaj uznaje za właściwe wykorzystanie zasobów NHS w przypadku wysoce specjalistycznych technologii.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 27. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Belgia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Bulgaria	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Francja	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Grecja	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Hiszpania	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Holandia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Luksemburg	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Rumunia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Włochy	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Oxlumo jest finansowany w 11 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty Wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna	Oxlumo® (lumazyran) w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 we wszystkich grupach wiekowych. Analiza ekonomiczna, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 14.11.2025 r.
Analiza ekonomiczna aneks	– Oxlumo® (lumazyran) w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 we wszystkich grupach wiekowych. Aneks do analizy ekonomicznej, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 14.11.2025 r.
Analiza kliniczna	Oxlumo® (lumazyran) w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 we wszystkich grupach wiekowych. Analiza kliniczna, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 14.11.2025 r.
Analiza problemu decyzyjnego	Oxlumo® (lumazyran) w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 we wszystkich grupach wiekowych. Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 14.11.2025 r.
Analiza wpływu na budżet	Oxlumo® (lumazyran) w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 we wszystkich grupach wiekowych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 14.11.2025 r.

Badania pierwotne i wtórne

Aldabek 2022	Aldabek K., Grossman O. K., Al-Omar O. i in., Infantile Primary Hyperoxaluria Type 1 Treated With Lumasiran in Twin Males., <i>Cureus</i> . 2022; 14(1):e21673
Bahbah 2025	Bahbah H., Azzam A., Hamed A., i in., Hidden in CAKUT: Post-Transplant Diagnosis of Primary Hyperoxaluria Type 1 and Rescue Management Using Lumasiran. <i>Pediatr Transplant</i> . 2025;29(3):e70079
Biebuyck 2023	Biebuyck N., Destombes C., Prakash R., Boyer O., Is withdrawal of nocturnal hyperhydration possible in children with primary hyperoxaluria treated with RNAi?. <i>J Nephrol</i> . 2023;36(5):1473-1476
CADTH 2023	CADTH Reimbursement Reviews and Recommendations, Lumasiran (Oxlumo): CADTH Reimbursement Review: Therapeutic area: Primary Hyperoxaluria type 1, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023 Apr. Report No.: SR0734CL
Chiodini 2022	Chiodini B., Tram N., Adams B., i in., Case report: sustained efficacy of lumasiran at 18 months in primary hyperoxaluria type 1. <i>Front Pediatr</i> 2022;9:791616.
DAILY-LUMA (Sellier-Leclerc 2024)	Sellier-Leclerc A.L., Cloarec M., Knebelmann B., i in., Acquaviva-Bourdain C, Bacchetta J. Real-Life Data of 2-Year Lumasiran Use in the DAILY-LUMA Cohort. <i>Kidney Int Rep</i> . 2024 Dec 30;10(4):1020-1036
Deesker 2025	Deesker L.J., Franssen C.F.M., Dorresteyn E., i in., Controlled access to lumasiran in primary hyperoxaluria type 1: evaluation of a new access route for orphan drugs in The Netherlands. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2025 Mar 22:gfa060
ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021)	Garrelfs S. F., Frishberg Y., Hulton S. A. i in., Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1, <i>N Engl J Med</i> . 2021; 384(13):1216-1226
ILLUMINATE-A (Hulton 2022)	Hulton S. A., Groothoff J. W., Frishberg Y. i in., Randomized Clinical Trial on the Long-Term Efficacy and Safety of Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1. <i>Kidney Int Rep</i> . 2021; 7(3):494-506
ILLUMINATE-A (Lieske 2022)	Lieske J., Groothoff J., Frishberg Y. i in., Efficacy and Safety of Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1: 24-Month Analysis of the ILLUMINATE-A Trial. In <i>AMERICAN JOURNAL OF KIDNEY DISEASES</i> 2022; 79(4):S1-S2
ILLUMINATE-A (Saland 2024)	Saland J.M., Lieske J.C., Groothoff J.W., i in., Efficacy and Safety of Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1: Results from a Phase III Clinical Trial. <i>Kidney Int Rep</i> . 2024 Apr 26;9(7):2037-2046
ILLUMINATE-A (Saland 2025)	Saland J.M., Lieske J.C., Willey R., i in., Long-Term Efficacy and Safety of Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1 in a Final Analysis of the ILLUMINATE-A Trial, <i>Pediatric Academic Societies (PAS)</i> 2025; April 24–28, 2025; Honolulu, Hawaii
ILLUMINATE-B (Frishberg 2024)	Frishberg Y., Hayes W., Shasha-Lavsky H., i in., Efficacy and safety of lumasiran for infants and young children with primary hyperoxaluria type 1: 30-month analysis of the phase 3 ILLUMINATE-B trial. <i>Front Pediatr</i> . 2024 Sep 16;12:1392644
ILLUMINATE-B (Hayes 2023)	Hayes W., Sas D. J., Magen D. i in., Efficacy and safety of lumasiran for infants and young children with primary hyperoxaluria type 1: 12-month analysis of the phase 3 ILLUMINATE-B trial. <i>Pediatric Nephrology</i> 2022; 1-12
ILLUMINATE-B (Sas 2022)	Sas D. J., Magen D., Hayes W. i in., Phase 3 trial of lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: A new RNAi therapeutic in infants and young children. <i>Genet Med</i> . 2022; 24(3):654-662

ILLUMINATE-C (Sellier-Leclerc 2025)	Sellier-Leclerc A.L., Magen D., Shasha-Lavsky H., i in., Efficacy and Safety of Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: 24-Month Follow-up of the Phase 3 ILLUMINATE-C Trial. Am J Kidney Dis. 2025 Mar 13:S0272-6386(25)00729-2
ILLUMINATE-C (Frishberg 2022)	Frishberg Y., Michael M., Groothoff J. i in., Lumasiran for Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1 and Impaired Kidney Function: 12-Month Analysis of the Phase 3 ILLUMINATE-C Trial, 2022
ILLUMINATE-C (Michael 2023)	Michael M., Groothoff J. W., Shasha-Lavsky H. i in., Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C Trial. Am J Kidney Dis. 2022; S0272-6386(22)00771-5
Kayal 2024	Kayal D., Sellier-Leclerc A.L., Acquaviva-Bourdain C., i in., Nephrocalcinosis can disappear in infants receiving early lumasiran therapy. Pediatr Nephrol. 2024;39(7):2079-2082
Makosso 2025	Makosso Afiavi M.C., Sellier-Leclerc A.L., Zalozyc A., i in., Fine-tuning circulating oxalate levels to improve transplant strategies in primary hyperoxaluria: what is the ideal threshold in pediatrics?. Nephrol Ther. 2025;21(1):31-35
Martin-Higueras 2023	Martin-Higueras C., Borghese L., Torres A., i in., Multicenter Long-Term Real World Data on Treatment With Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1. Kidney Int Rep. 2023 Oct 6;9(1):114-133
Méaux 2022	Méaux M.N., Sellier-Leclerc A.L., Acquaviva-Bourdain C. i in., The effect of lumasiran therapy for primary hyperoxaluria type 1 in small infants. Pediatr Nephrol 2022;37:907-11.
Moretti 2025	Moretti M.I., Leporati M., Mazzucchelli R., i in., Plasma Glycolate Levels Contribute to Drive the Decision of Isolated Kidney Transplantation in Dialyzed Patients with End-Stage Kidney Disease due to Primary Hyperoxaluria Type 1 Treated with Lumasiran: A Case Report. Case Rep Nephrol Dial. 2025;15(1):141-149
Poyah 2021	Poyah P., Bergman J., Geldenhuys L., i in., Primary hyperoxaluria type 1 (PH1) presenting with end-stage kidney disease and cutaneous manifestations in adulthood: a case report. Can J Kidney Health Dis 2021;8:20543581211058931.
Saffe 2025	Saffe S., Doerry K., Büscher A.K., i in., Variable treatment response to lumasiran in pediatric patients with primary hyperoxaluria type 1. Pediatr Nephrol. 2025;40(6):1929-1937
Sellier-Leclerc 2023	Sellier-Leclerc A.L., Metry E., Clave S., i in., Isolated kidney transplantation under lumasiran therapy in primary hyperoxaluria type 1: a report of five cases. Nephrol Dial Transplant 2023;38:517-21
Taroni 2024	Taroni F., Peruzzi L., Longo G., i in., Lumasiran treatment in pediatric patients with PH1: real-world data within a compassionate use program in Italy. Clin Kidney J. 2024;17(5):sfae090
Taroni 2024a	Taroni F., Berrettini A., Gnech M., i in., Case Report: effect of lumasiran treatment in a late preterm baby with antenatal diagnosis of primary hyperoxaluria type 1. Front Pediatr 2024;11:1338909
Yu 2024	Yu H, Zhong H, Liu Y, Zhang G. The efficacy and safety of RNA interference for the treatment of primary hyperoxaluria: a systematic review and metaanalysis. Clin Kidney J. 2024 Nov 29;18(4):sfae383. doi: 10.1093/ckj/sfae383. PMID: 40207102; PMCID: PMC11976527.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CDA-AMC 2023	Canada's Drug Agency, CADTH Reimbursement Recommendation Lumasiran (Oxlumo), Canadian Journal of Health Technologies, 2023: 3 (2) https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0734%20Oxlumo%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation%20(with%20redactions)%20Final.pdf [dostęp: 20.11.2025]
EAU 2025	Skolarikos A., Jung, A., Neisius A., i in., EAU Guidelines on Urolithiasis, European Association of Urology 2025 [dostęp : 20.11.2025]
ERKNet OxalEurope 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 [dostęp: 20.11.2025]
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), 2021: Annex 2 to agenda item 6.1.6 https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-7656/2021-07-01_AM-RL-XII_Lumasiran_D-622_TrG_EN.pdf [dostęp: 20.11.2025]
HAS 2021	Haute Autorité de Santé, Transparency Committee summary: lumasiran OXLUMO 94.5 mg/0.5 mL solution for injection. First assessment, 2021 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-01/oxlumo_210421_summary_ct19056_1.pdf [dostęp: 20.11.2025]
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence, Final evaluation document : Lumasiran for treating primary hyperoxaluria type 1, 2023 https://www.nice.org.uk/guidance/hst25/documents/final-appraisal-determination-document [dostęp: 20.11.2025]

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. [dostęp: 20.11.2025]
PTU 2021	Frankowicz M., Bryks-Laszkowska A., Felberg K., European Association of Urology Guidelines 2021 edition, polskie tłumaczenie europejskich wytycznych z 2021 roku [dostęp: 20.11.2025]
Pozostałe publikacje	
ChPL Oxlumo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxlumo (ostatnia aktualizacja: 13.10.2025 r.)
Raport nr OT.422.0.42.2025	Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego B.129.FM „Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)”, AOTMiT opracowanie nr OT.422.0.42.2025, 2025
Raport TLI AOTMiT 2025	AOTMiT, 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, 2025
Sikora 2023	P. Sikora, Pierwotna hiperoksaluria typu 1- charakterystyka kliniczna i nowe opcje terapeutyczne. <i>Lekarz Wojskowy.</i> 2023;101(2):87–90. doi:10.53301/lw/161924.
Singh 2021	Singh P, Viehman JK, Mehta RA, i in. Clinical characterization of primary hyperoxaluria type 3 in comparison to types 1 and 2: a retrospective cohort study. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> Feb 5 2021