



Rekomendacja nr 200/2025

z dnia 23 grudnia 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Oxlumo (lumazyran) w ramach programu lekowego B.129.FM.
„Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Oxlumo (lumazyran) w ramach programu lekowego B.129.FM. „Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)” bezpłatnie dla pacjenta, w ramach istniejącej grupy limitowej, pod warunkiem uwzględnienia dodatkowych mechanizmów dzielenia ryzyka zabezpieczających wydatki płatnika publicznego.

Uzasadnienie

Oceniane wskazanie obejmuje stosowanie lumazyranu (LUM) w leczeniu chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (PH1). Treść uzgodnionego programu lekowego rozszerza kryteria kwalifikacji do programu względem obecnie funkcjonujących zapisów o pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV-V oraz umożliwia zastosowania leku w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Zalecenia ogólne dla pacjentów z PH1 obejmują wymuszenie obfitej diurezy, ograniczenie spożycia szczawianów oraz regularne przyjmowanie wapnia. Opcje terapeutyczne obejmują stosowanie interferencji kwasu rybonukleinowego (RNAi) - w tym lumazyranu, pirydoksyny, cytrynianów, przy czym jedynie RNAi jest terapią przyczynową, umożliwiającą osiągnięcie głównego celu leczenia, jakim jest zmniejszenie endogennej produkcji szczawianów.

W badaniu ILLUMINATE-A wykazano zmianę średniego stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu względem wartości początkowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – w grupie leczonej LUM zaobserwowano istotnie większą redukcję średniego stężenia szczawianów (średnia procentowa redukcja w grupie LUM: 65,4% vs PLC: 11,8%). Pozostałe włączone dowody naukowe potwierdzają skuteczność kliniczną zarówno w odniesieniu do populacji objętej obecnie leczeniem, jak i w odniesieniu do populacji, której dotyczy rozszerzenie kryteriów kwalifikacji, jednak należy zwrócić uwagę, iż dostępne dane naukowe dla chorych z zaawansowaną chorobą nerek w stadium IV-V i/lub po przeszczepieniu nerki są ograniczone.

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym obserwowanym podczas terapii lumazyranem była reakcja w miejscu wstrzyknięcia. Inne często zgłaszane zdarzenia niepożądane obejmowały ból głowy, nieżyt nosa oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie LUM+ECM w miejsce ECM jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania LUM+ECM vs ECM wyniósł z perspektywy płatnika publicznego [redacted] w wariancie z RSS i [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

W analizie wpływu na budżet określono, zgodnie z korektą Agencji, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o kontynuacji finansowania LUM ze środków publicznych nastąpi [redacted]

[redacted] (z uwzględnieniem RSS).

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z przeprowadzonych analiz, wytyczne praktyki klinicznej, dostępne dowody naukowe oraz warunkowo pozytywne Stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości, Prezes Agencji uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne pod warunkiem [redacted]

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Oxlumo (lumazyran), roztwór do wstrzykiwań, 94,5 mg/0,5 ml, 1 fiol., GTIN: 08720165814138; proponowana cena zbytu netto: [REDACTED].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej (1238.0, Lumazyran).

Problem zdrowotny

Pierwotna hiperoksaluria typu 1 (PH1) to monogenowa choroba metaboliczna o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym, w przebiegu której dochodzi do endogennej nadprodukcji szczawianu i następowego ekscesywnego wydalania tej substancji z moczem, czyli hiperoksalurii. 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.

Alternatywna technologia medyczna

W ramach ustalonego postępowania klinicznego (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. W związku z objawami będącymi efektem obciążenia innych niż nerki układów i narządów stosuje się leczenie dostosowane indywidualnie do potrzeb klinicznych chorego.

Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi klinicznymi, w populacji pacjentów z bardziej zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (stadium IV–V) komparatorami są również dializoterapia oraz przeszczepienie wątroby i nerki.

Opis wnioskowanego świadczenia

Lumazyran (kod ATC A16AX18) to dwuniciowy mały interferujący kwas rybonukleinowy (RNAi), który obniża poziom oksydazy glikolanowej (ang. glycolate oxidase, GO) w wyniku działania ukierunkowanego molekularnie na informacyjny kwas rybonukleinowy powstały w wyniku transkrypcji genu kodującego oksydazę hydroksykwasów 1 w hepatocytach poprzez zjawisko interferencji RNA. W wyniku obniżenia poziomu GO następuje zmniejszenie ilości dostępnego glioksalanu, który jest substratem w reakcji powstawania szczawianów. Prowadzi to do obniżenia stężenia szczawianów w moczu i w osoczu, które leżą u podłoża objawów chorobowych u pacjentów z PH1.

Produkt leczniczy Oxlumo posiada status leku sierociego.

Lumazyran jest podawany w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Zalecana dawka produktu leczniczego obejmuje dawki nasycające podawane raz w miesiącu przez 3 miesiące (3 dawki), a następnie dawki podtrzymujące rozpoczynając miesiąc po podaniu ostatniej dawki nasycającej.

Aktualnie wnioskowany produkt leczniczy jest refundowany w ramach programu lekowego B.129.FM. w populacji pacjentów z PH1 i przewlekłą chorobą nerek w stadium I-III. Kryterium stanowiącym aktualnie przeciwwskazanie do włączenia do programu jest m.in. przeszczepienie nerki lub wątroby.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do analizy klinicznej włączono jedno wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, badanie z randomizacją, fazy III, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa LUM względem ustalonego postępowania klinicznego (ECM) - ILLUMINATE-A; dwa badania eksperymentalne jednoramienne ILLUMINATE-B i ILLUMINATE-C; trzy badania obserwacyjne; siedem opisów serii przypadków i sześć opisów przypadków oraz dwa badania wtórne. Do analizy włączono także raport AOTMiT dotyczący oceny efektywności oraz jakości leczenia lumazyranem w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego B.129.FM.

W badaniu ILLUMINATE-A wykazano zmianę średniego stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu względem wartości początkowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – w grupie leczonej LUM zaobserwowano istotnie większą redukcję średniego stężenia szczawianów (średnia procentowa redukcja w grupie 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 miesiącach 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. Ponadto, zaobserwowano korzyści z leczenia LUM w zakresie wskaźnika zdarzeń związanych ze złogami w układzie moczowym oraz nasilenia nefrokalcynozy. W zakresie funkcji nerek wartości eGFR pozostawały stabilne przez cały okres badania podwójnie zaślepiętego oraz do 60 miesięcy leczenia w fazie przedłużonej.

W jednoramiennym badaniu ILLUMINATE-B, obejmującym 18 pacjentów pediatrycznych < 6 . roku życia zaobserwowano redukcję stężenia szczawianów w moczu i osoczu 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).

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 zmniejszenie stężenia szczawianów w osoczu o ok. 33% względem wartości początkowej, w grupie dializowanej 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.).

Wyniki dla pacjentów po przeszczepieniu nerki pochodzą głównie z poziomu 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 stosujących LUM 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 nerki przed drugim rokiem leczenia; zmiana stężenia szczawianów u tych pacjentów była zbliżona do wyników opisywanych w badaniach klinicznych ILLUMINATE-C.

Pozostałe włączone dowody naukowe potwierdzają skuteczność kliniczną zarówno w odniesieniu do populacji objętej obecnie leczeniem, jak i w odniesieniu do populacji, której dotyczy rozszerzenie kryteriów kwalifikacji.

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. W żadnym z badań nie odnotowano zgonów.

Przerwanie leczenia występowało rzadko: 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.

Należy zwrócić uwagę, iż dostępne dane naukowe dla chorych z zaawansowaną chorobą nerek w stadium IV-V i/lub po przeszczepieniu nerki są ograniczone. Szczegółowe opisy, istotne ograniczenia i wyniki włączonych do AKL badań przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej i analizach Wnioskodawcy.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS),

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie LUM+ECM w miejsce ECM jest [REDAKTOWANE]. Oszacowany ICUR dla porównania LUM+ECM vs ECM wyniósł z perspektywy płatnika publicznego [REDAKTOWANE] w wariancie z RSS i [REDAKTOWANE] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Progowa cena zbytu netto dla leku Oxlumio, 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 ustawy wynosi [REDAKTOWANE].

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej wynikają z ograniczonych danych wejściowych, co znacząco wpływa na wiarygodność wniosków. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Szczegółowe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 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, z późn. zm.)

W ocenie Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w trzyletnim horyzoncie czasowym. Poniżej przedstawiono wyniki wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na [REDACTED]

Wyniki analizy wpływu na budżet, zgodnie z korektą Agencji wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Oxlumo w ramach wnioskowanego wskazania spowoduje zmianę wydatków płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - ok. 8,3 mln PLN w I roku refundacji;
 - ok. 12,4 mln PLN w II roku refundacji
 - ok. 15,4 mln PLN w III roku refundacji
- z uwzględnieniem RSS:

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy jest niepewność związana z rzeczywistą liczbą pacjentów, która może być włączona do programu z uwzględnieniem proponowanego rozszerzenia kryteriów kwalifikacji oraz nieuwzględnienie przyrostu masy ciała pacjentów leczonych LUM.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

W opinii Agencji proponowane zmiany w treści programu lekowego należy uznać za zasadne. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (ERKNet/OxalEurope 2023) oraz opinią Eksperta, Agencja zwraca uwagę na konieczność rozważenia dostosowania kryterium wyłączenia z programu tj. „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” w zależności od stadium przewlekłej choroby nerek (PChN). U pacjentów z PChN w stadium I-III ocena skuteczności leczenia powinna opierać się na ocenie stężenia szczawianów wydalanych z moczem, natomiast u pacjentów z PChN w stadium IV-V zalecana jest ocena stężenia szczawianów w osoczu.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano następujące dokumenty wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu: polskie (PTU 2021) oraz międzynarodowe (EAU z 2025, ERKNet/OxalEurope 2023 i OHF 2024).

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, 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).

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.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (CDA-AMC 2023, NICE 2023, G-BA 2021 oraz HAS 2021). W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na potencjalną korzyść lumazyranu dla pacjentów z pierwotną hiperksalurią 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%.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8 października 2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2216.2025.4.DGO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu Oxlumo (lumazyran) w ramach programu lekowego B.129.FM. „Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 178/2025 z dnia 15 grudnia 2025 r.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 184/2025 z dnia 15 grudnia 2025 roku w sprawie oceny leku Oxlumo (lumasiranum) w ramach programu lekowego B.129.FM. „Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)”.
2. Raport numer DIPOTM.423.1.3.2025. 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). Data ukończenia: 1 grudnia 2025 r.