



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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Oxlumo (lumasiranum), roztwór do wstrzykiwań, 94,5 mg/0,5 ml, 1 fiol., GTIN: 08720165814138, w ramach programu lekowego B.129.FM. „Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka tak, aby dotychczasowe wydatki płatnika publicznego nie uległy zwiększeniu.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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/1,73m²) i/lub po przeszczepieniu nerki.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Oxlumo (lumasiranum) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (ang. Risk Sharing Schemes, RSS).

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). Powstała enzymopatia zaburza wątrobowy metabolizm glioksalanu i skutkuje nadprodukcją szczawianu w tym narządzie. PH1 jest chorobą ultraradką 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.

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 nierefundowane.

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.

Lumazyran to dwuniciowy mały interferujący kwas rybonukleinowy (ang. small interfering ribonucleic acid, siRNA), który obniża poziom oksydazy glikolanowej (ang. glycolate oxidase, GO) w wyniku działania ukierunkowanego molekularnie na informacyjny kwas rybonukleinowy (mRNA) powstały w wyniku transkrypcji genu kodującego oksydazę hydroksykwasów 1 (ang. hydroxyacid oxidase 1, HAO1) w hepatocytach poprzez zjawisko interferencji RNA. W wyniku obniżenia poziomu GO następuje zmniejszenie ilości dostępnego glioksalanu, który jest substratem w reakcji powstawania szczawianów. Prowadzi to do obniżenia stężenia szczawianów w moczu i w osoczu, które leżą u podłoża objawów chorobowych u pacjentów z PH1. Ponieważ GO w szlaku enzymatycznym znajduje się przed aminotransferazą alaninowo-glioksyalanową (ang. alanineglyoxylate aminotransferase, AGT), której niedobór wywołuje PH1, mechanizm działania lumazyranu jest niezależny od pierwotnej mutacji genu AGXT.

Lek był przedmiotem oceny Rady w 2021 i został wpisany na listę TLI.

Dowody naukowe

Kluczowe dowody naukowe dla oceny efektywności klinicznej lumazyranu stanowią wyniki badań ILLUMIANTE-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 zaślepiętego 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 zbiórce 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.

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 złoгами 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 przeszczepieniu nerki

Dane 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 rokiem 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 µmol/l oraz stabilną funkcję przeszczepu (eGFR 51,68 ml/min/1,73 m²).

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.

Wytyczne kliniczne

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 wydalenie szczawianów z moczem $>1,5 \times \text{GGN}$ 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 $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. 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.

Problem ekonomiczny

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie LUM+ECM w miejsce PLC+ECM jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania LUM+ECM vs PLC+ECM wyniósł z perspektywy płatnika publicznego [redacted] w wariantcie z RSS oraz 1 208 330,25 zł/QALY w wariantcie bez RSS, a z perspektywy wspólnej [redacted] w wariantcie z RSS oraz 1 208 101,56 zł/QALY w wariantcie bez RSS. Wszystkie te wartości znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

[redacted]

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o kontynuacji finansowania lumazyranu ze środków publicznych nastąpi wzrost 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).

W związku z niepewnością dotyczącą faktycznej liczby pacjentów, analitycy wykonali obliczenia własne, w celu oszacowania populacji obejmującej dodatkowe kryteria włączenia (z uwzględnieniem danych podanych przez ekspertów). W ocenie Agencji docelowa populacja może liczyć 11 osób.

Prognozowany wzrost wydatków całkowitych, w przypadku uwzględnienia RSS przy założeniu, że liczba pacjentów w 1., 2. i 3. roku analizy będzie wynosić 11, wyniesie około [REDAKTOWANO] zł w 1. roku, około [REDAKTOWANO] zł w 2. roku oraz około [REDAKTOWANO] zł w 3. roku.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (CDA-AMC 2023, G-BA 2021, HAS 2021, NICE 2023). 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%.

Oxlumo jest finansowany w 11 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Główne argumenty decyzji

- Niezaspokojona potrzeba medyczna;
- Konieczność kontynuacji leczenia pacjentów objętych programem lekowym, nawet w razie postępu przewlekłej choroby nerek;
- Skuteczność kliniczna potwierdzona w badaniach naukowych i rzeczywistej praktyce klinicznej, zarówno w odniesieniu do istniejących, jak i proponowanych rozszerzonych kryteriów kwalifikacji;
- Przewidywany znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego wymagający znacznego pogłębienia RSS;
- Pozytywne rekomendacje towarzystw naukowych;
- Pozytywne rekomendacje refundacyjne (CDA-AMC 2023, G-BA 2021, HAS 2021, NICE 2023).

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: 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.

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. 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 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 z późn. zm.) 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 z późn. zm.).

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

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