



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

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

Warszawa, 14.11.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	- Koncepcja analizy - Kontrola jakości - Kontrola merytoryczna
[REDACTED]	- Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy - Opracowywanie wyników i wniosków - Kontrola obliczeń - Dyskusja
[REDACTED]	- Ocena krytyczna badań włączonych do analizy - Opracowywanie wyników i wniosków - Kontrola obliczeń - Opis ograniczeń - Podsumowanie i wnioski - Dyskusja
[REDACTED]	- Tworzenie strategii wyszukiwania - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań
[REDACTED]	- Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań - Charakterystyka i ocena badań - Opracowywanie wyników i wniosków

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	9
Streszczenie	13
1. Cel analizy.....	19
2. Metodyka.....	20
3. Przegląd systematyczny	22
3.1. Źródła danych	22
3.2. Selekcja odnalezionych badań	22
3.3. Ocena jakości badań.....	23
3.4. Strategia wyszukiwania	23
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	24
3.6. Proces selekcji publikacji.....	27
3.6.1. Opracowania wtórne	30
3.6.2. Badania pierwotne	30
3.7. Ekstrakcja danych	46
4. Ocena skuteczności lumazyranu	49
4.1. Ocena skuteczności LUM względem ECM na podstawie badania <i>ILLUMINATE-A</i>	49
4.1.1. Zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu.....	52
4.1.2. Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu	55
4.1.3. Zmiana stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w dobowej zbiorce moczu.....	56

4.1.4. Zmiana stężenia szczawianów w osoczu	58
4.1.5. Wartość stężenia szczawianów $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ oraz $\leq \text{GGN}$ w dobowej zbiorce moczu.....	59
4.1.6. Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu.....	62
4.1.7. Wartość współczynnika eGFR.....	64
4.1.8. Występowanie złogów w układzie moczowym.....	65
4.1.9. Występowanie nefrokalcynozy	69
4.1.1. Jakość życia.....	71
4.2. Ocena skuteczności LUM na podstawie badania <i>ILLUMINATE-B</i>	73
4.2.1. Zmiana stosunku stężenia szczawianów w moczu (UOx) do kreatyniny (UOx:Cr).....	74
4.2.2. Wartość stosunku UOx:Cr wynosząca $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ oraz $\leq \text{GGN}$	78
4.2.3. Zmiana stężenia szczawianów w osoczu	79
4.2.4. Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu.....	81
4.2.5. Zmiana dobowego stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu	82
4.2.6. Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu	83
4.2.7. Zmiana współczynnika eGFR.....	83
4.2.8. Występowanie nefrokalcynozy	85
4.2.9. Występowanie złogów w układzie moczowym.....	87
4.3. Ocena skuteczności LUM na podstawie badania <i>ILLUMINATE-C</i>	89
4.3.1. Zmiana stężenia szczawianów w osoczu	90
4.3.2. Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu.....	92
4.3.3. Zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu.....	93

4.3.4. Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu	95
4.3.5. Zmiana stosunku stężenia szczawianów w moczu do kreatyniny	96
4.3.6. Bezwzględna zmiana stosunku UOx:Cr	97
4.3.7. Wartość współczynnika eGFR.....	98
4.3.8. Występowanie złogów w układzie moczowym.....	99
4.3.9. Występowanie nefrokalcynozy	99
4.4. Ocena skuteczności LUM na podstawie badań RWE	100
4.4.1. <i>Martin-Higuera 2023</i>	100
4.4.2. <i>Sellier-Leclerc 2024 (DAILY-LUMA)</i>	105
4.4.3. <i>Deesker 2025</i>	109
4.5. Populacja chorych po przeszczepieniu.....	111
5. Ocena bezpieczeństwa lumazyranu	115
5.1. Ocena bezpieczeństwa LUM względem ECM na podstawie badania <i>ILLUMINATE-A</i>	115
5.1.1. Zgony	116
5.1.2. Zdarzenia niepożądane ogółem	117
5.1.3. Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ i $\geq 15\%$ chorych	119
5.2. Ocena bezpieczeństwa LUM na podstawie badania <i>ILLUMINATE-B</i>	122
5.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	123
5.2.2. Zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 3 chorych	125
5.3. Ocena bezpieczeństwa LUM na podstawie badania <i>ILLUMINATE-C</i>	126
5.3.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	127

5.3.2. Zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 2 chorych	129
5.3.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	132
5.1. Ocena bezpieczeństwa LUM na podstawie badań RWE	133
5.1.1. <i>Sellier-Leclerc 2024 (DAILY-LUMA)</i>	133
5.1.2. <i>Deesker 2025</i>	134
5.2. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	135
5.2.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	135
5.2.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	138
5.2.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports, WHO UMC oraz FAERS	139
5.2.4. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	140
6. Opisy serii i pojedynczych przypadków	145
7. Raport AOTMiT	159
7.1. Analiza wyników chorych leczonych w ramach Programu lekowego B.129.FM.	159
7.1.1. Początkowa charakterystyka chorych.....	160
7.1.2. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa	161
7.1.3. Zestawienie wyników RWE z wynikami <i>ILLUMINATE-A</i>	163
7.1.4. Wyniki badań RWE	164
7.1.5. Wnioski	165
8. Ograniczenia.....	167
9. Podsumowanie i wnioski końcowe	169
9.1. Podsumowanie oceny skuteczności	169

9.2. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa	174
9.3. Wnioski	176
10. Dyskusja	178
11. Załączniki	184
11.1. Strategia wyszukiwania	184
11.1.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	184
11.1.2. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	184
11.2. Przeglądy systematyczne włączone do analizy	186
11.2.1. Charakterystyka przeglądów systematycznych	186
11.2.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	189
11.3. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	191
11.3.1. ILLUMINATE-A	191
11.3.2. ILLUMINATE-B	196
11.3.3. ILLUMINATE-C	200
11.3.4. <i>Martin-Higuera 2023</i>	204
11.3.5. <i>Sellier Leclerc 2024 (DAILY-LUMA)</i>	206
11.3.6. <i>Deesker 2025</i>	209
11.3.7. Punkty końcowe	213
11.3.8. Ocena jakości badań randomizowanych	225
11.3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	226
11.4. Wyniki dodatkowe	230
11.4.1. Badanie <i>ILLUMINATE-A</i> – wyniki uzupełniające	230

11.4.2. Badanie <i>ILLUMINATE-B</i> – wyniki uzupełniające	235
11.4.3. Badania RWE – dodatkowe wyniki	239
11.5. Skale oceny jakości badań	241
11.6. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	247
11.7. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	247
12. Spis tabel	249
13. Spis rysunków	256
14. Bibliografia.....	260
14.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA	260
14.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA	263
14.3. Pozostałe referencje bibliograficzne	267

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. abstract – streszczenie
ADRReports	ang. European database of suspected adverse drug reaction reports – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. adverse events – zdarzenia niepożądane
AGXT	ang. alanine--glyoxylate aminotransferase – aminotransferaza alaninowo-glioksylanowa
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
b/d	brak danych
BMI	ang. body mass index – wskaźnik masy ciała
BSA	ang. body surface area – powierzchnia ciała
CADTH	ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. confidence interval – przedział ufności
Cr	kreatynina
DB	ang. double blind period – faza podwójnie zaślepienia badania
ECM	ang. established clinical management – ustalone postępowanie kliniczne
eGFR	ang. estimated glomerular filtration rate – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków
EP	ang. extension period – faza przedłużenia badania
EQ-5D-5L	ang. Euro-Quality of Life Questionnaire – kwestionariusz wykorzystywany do badania jakości życia chorych
ESA	ang. erythropoietin stimulating agent – czynnik stymulujący erytropoetynę
ESRD	ang. End-Stage Renal Disease – schyłkowa choroba nerek
FAERS	ang. FDA Adverse Event Reporting System Public Dashboard – baza danych dotyczących zdarzeń niepożądanych u ludzi zgłaszanych do FDA
FAS	ang. full analysis set – wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku lub placebo
FDA	ang. Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GalNAc	ang. N-acetylgalactosamine – N-acetylogalaktozamina
GCP	ang. Good clinical practice – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
GO	ang. glycolate oxidase – oksydaza glikolanowa
HBV	wirusowe zapalenie wątroby typu B

Skrót	Rozwinięcie
HCV	wirusowe zapalenie wątroby typu C
HD	ang. hemodialysis – hemodializa
HIV	ang. human immunodeficiency virus – ludzki wirus niedoboru odporności
HRQoL	ang. Health Related Quality of Life – jakość życia zależna od stanu zdrowia
HTA	ang. health technology assessment – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IHE	ang. Institute of Health Economics – Instytut Ekonomiki Zdrowia
INR	ang. international normalized ratio – międzynarodowy współczynnik znormalizowany
IS	istotność statystyczna
KDQOL	ang. The Kidney Disease Quality of Life – kwestionariusz jakości życia w chorobie nerek
KHI	ang. Kidney Health Initiative – Inicjatywa na rzecz Zdrowia Nerek
KTx	ang. Kidney Transplantation – przeszczepienie nerki
kw	ang. keyword – słowo kluczowe
LLOQ	ang. lower limit of quantitation – dolna granica oznaczalności
LSM	ang. least squares mean – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. least squares mean difference – różnica średnich liczonych metodą najmniejszych kwadratów
LUM	lumazyran
M	ang. missense – mutacja zmiany sensu
m.c.	masa ciała
MD	ang. mean deviation – średnie odchylenie
MDRD	ang. the Modification of Diet in Renal Disease – modyfikacja diety w chorobach nerek
MeSH	ang. Medical Subject Headings – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów i książek medycznych
MMRM	ang. mixed-effect model for repeated measures – model mieszany dla danych z powtarzanych pomiarów
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	ang. not applicable – nie dotyczy
n/t	nie testowano
NICE	ang. National Institute for Health and Care Excellence – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	ang. number needed to harm – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. number needed to treat – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
Ns	ang. nonsense – mutacja nonsensowna

Skrót	Rozwinięcie
OBS	okres obserwacji
OHF	ang. Oxalosis and Hyperoxaluria Foundation – Fundacja na Rzecz Oksalozy i Hiperoksalurii
OLE	ang. open label extension – przedłużona, otwarta faza badania
OR	ang. odds ratio – iloraz szans
pc.	powierzchnia ciała
PChN	przewlekła choroba nerek
PD	ang. peritoneal dialysis – dializa otrzewnowa
PedsQL	ang. Pediatric Quality of Life Inventory – Inwentarza Jakości Życia związanego ze Zdrowiem Dzieci
Peto OR	ang. Peto odds ratio – iloraz szans obliczony metodą Peto
PH	ang. primary hyperoxaluria – pierwotna hiperoksaluria
PH1	ang. primary hyperoxaluria type 1 – pierwotna hiperoksaluria typu 1
PICOS	ang. population, intervention, comparison, outcome, study design – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PK	punkt końcowy
PLC	placebo
PPT	prawdopodobnie tak
POx	ang. plasma oxalate – stężenie szczawianów w osoczu
PRISMA	ang. Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PT	częściowo tak
PY	pacjentolata
QoL	ang. quality of life – jakość życia
RCT	ang. randomized controlled trial – badanie randomizowane z grupą kontrolną
RD	ang. risk difference – różnica ryzyka
RNAi	ang. interfering ribonucleic acid – interferujący kwas rybonukleinowy
RR	ang. relative risk – ryzyko względne
RWE	ang. Real-World Evidence – rzeczywista praktyka kliniczna
s.c.	ang. subcutaneous – podskórnice
SAE	ang. serious adverse event – ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	ang. standard deviation – odchylenie standardowe
SEM	ang. standard error of the mean – błąd standardowy średniej
SF-12	ang. short-form 12-health survey questionnaire – 12-elementowy skrócony kwestionariusz wchodzący w skład narzędzia KDQOL-36
siRNA	ang. small interfering ribonucleic acid – mały interferujący kwas rybonukleinowy
SMD	ang. standardized mean difference – standaryzowana różnica średnich
T	tak
ti	ang. title – tytuł
TLI	technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności

Skrót	Rozwinięcie
tn	ang. trade name – nazwa handlowa
UOx	ang. urine oxalate – stężenia szczawianów w moczu
UOx:Cr	ang. 24 h urine oxalate:creatinine ratio – dobowy stosunek stężenia szczawianów do kreatyniny w moczu
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
VAS	ang. Visual Analogue Scale – wizualna skala analogowa
WHO	ang. World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. World Health Organization Monitoring Centre – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Oxlumo® (lumazyran) stosowanego w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 (PH1) we wszystkich grupach wiekowych wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. *Analiza kliniczna* została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*.

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

Przegląd systematyczny

Przeprowadzono przegląd systematyczny mający na celu zidentyfikowanie badań zarówno dotyczących bezpośredniego porównania lumazyranu (LUM) względem ustalonego postępowania klinicznego (ECM), jak i badań jednoramiennych dla LUM, w tym badań eksperymentalnych, prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) oraz opisów serii i pojedynczych przypadków. Ponadto uwzględniono opublikowane przeglądy systematyczne spełniające kryteria populacji i interwencji oraz dane służące dodatkowej analizie bezpieczeństwa.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego dla lumazyranu odnaleziono:

- 1 raport AOTMiT dotyczący oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności (*Raport TLI AOTMiT 2025*);
- 2 opracowania wtórne: *Yu 2024* i *CADTH 2023*;
- 6 badań pierwotnych, w tym:
 - 1 badanie randomizowane *ILLUMINATE-A*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo LUM z grupą kontrolną ECM;
 - 2 badania jednoramienne *ILLUMINATE-B* i *ILLUMINATE-C*, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo LUM;

- 3 badania obserwacyjne dotyczące stosowania LUM w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE): *Martin-Higueras 2023, Sellier Leclerc 2024 (DAILY-LUMA)* oraz *Deesker 2025*;
- 13 publikacji zawierających opisy serii i pojedynczych przypadków (*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*);
- 7 dokumentów do oceny dodatkowego bezpieczeństwa.

Populacja chorych w eksperymentalnych badaniach klinicznych, jak i dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej oraz przedstawiona w uwzględnionych opisach serii i pojedynczych przypadków włączonych do niniejszej analizy odzwierciedla łącznie populację docelową dla wnioskowanej interwencji.

Wyniki skuteczności – badania kliniczne

W badaniach *ILLUMINATE* wykazano skuteczność leczenia LUM względem punktów końcowych dotyczących stężenia szczawianów, zarówno w moczu, jak i w osoczu. Chorzy leczeni LUM osiągnęli szybką redukcję stężenia szczawianów w moczu oraz osoczu, która utrzymywała się przez cały okres obserwacji. Również wartość eGFR pozostawała na stabilnym poziomie przez cały okres trwania badań w grupie otrzymującej LUM. Obserwowano zmniejszenie częstości wskaźnika zdarzeń związanych ze złogami w układzie moczowym.

W badaniu *ILLUMINATE-A* wykazano, że w 6. mies. terapii LUM był lepszy w porównaniu z ECM we wszystkich kluczowych punktach końcowych. Leczenie LUM w porównaniu do ECM prowadziło do istotnie statystycznie:

- większej redukcji stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu – średnio o 53,5%;
- większej redukcji bezwzględnego stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu – średnio o 0,98 mmol/1,73 m²/24h;
- większej redukcji stosunku UOx:Cr w dobowej zbiorce moczu – średnio o 51,8%;
- większej redukcji stężenia szczawianów w osoczu – średnio o 39,5%;
- większej redukcji bezwzględnego stężenia szczawianów w osoczu – średnio o 8,7 μmol/l;
- częstszego występowania wartości stężenia szczawianów ≤1,5×GGN w dobowej zbiorce moczu – prawdopodobieństwo było o 84% większe w grupie leczonej LUM niż w grupie ECM;

- częstszego występowania wartości stężenia szczawianów $\leq$ GGN w dobowej zbiorce moczu – prawdopodobieństwo było o 52% większe w grupie leczonej LUM niż w grupie ECM.

Po 6 mies. w ramieniu kontrolnym doszło do zmiany leczenia z ECM na LUM (grupa ECM/LUM), natomiast chorzy w grupie badanej kontynuowali przypisane leczenie (grupa LUM/LUM). Należy podkreślić, że w 12. mies. obserwacji wielkość efektu terapeutycznego uzyskana w grupie ECM/LUM (6 mies. terapii LUM) była zbliżona do skuteczności obserwowanej po pierwszych 6. mies. leczenia w grupie LUM/LUM.

Analiza długookresowa w badaniu *ILLUMINATE-A* potwierdziła, że uzyskane w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia LUM korzyści zdrowotne ulegały w czasie długookresowego leczenia LUM dalszej poprawie lub utrzymywały się na stałym, wysokim poziomie.

W badaniu *ILLUMINATE-A* wykazano ponadto, że LUM prowadzi do poprawy wyników w zakresie jakości życia. Wyniki kwestionariuszy potwierdzają, że w okresie przedłużonym długookresowe stosowanie LUM wiązało się z poprawą wyników oraz utrzymaniem jakości życia wg KDQOL-36. Otrzymane wyniki świadczą o wysokiej, utrzymującej się w czasie skuteczności LUM w analizowanej populacji chorych.

W badaniach jednoramiennych analiza pierwszorzędowych punktów końcowych również potwierdziła wysoką skuteczność interwencji badanej. W badaniu *ILLUMINATE-B* redukcję wartości stosunku stężenia szczawianów w moczu do kreatyniny (UOx:Cr) obserwowano już od pierwszego miesiąca terapii. W badaniu *ILLUMINATE-C* w 6. mies. okresu obserwacji odnotowano obniżenie stężenia szczawianów w osoczu względem wartości początkowej w obu analizowanych grupach – grupie A (chorzy bez hemodializy) odnotowano zmniejszenie stężenia szczawianów w osoczu o około 33% względem wartości początkowej, a w grupie B (chorzy dializowani) o około 42%. W obydwu badaniach osiągnięty efekt terapeutyczny był trwały i utrzymywał się do końca okresu obserwacji, co potwierdza długoterminową skuteczność terapii. Pozostałe punkty końcowe oceniane w badaniach również potwierdzają skuteczność LUM w analizowanej populacji.

Wyniki skuteczności – badania RWE

Wyniki przedstawione w długookresowych badaniach obserwacyjnych wykazują wysoką skuteczność terapii LUM, zwłaszcza w zakresie obniżenia stężenia szczawianów, stabilizacji czynności nerek oraz poprawy lub ustąpienia kamicy nerkowej i nefrokalcynozy. Wyniki te

potwierdzają skuteczność LUM wykazaną w badaniach klinicznych również w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Wyniki bezpieczeństwa – badania kliniczne

W analizowanych okresach obserwacji w żadnym z badań *ILLUMINATE* nie raportowano zgonów. Zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym do umiarkowanego występowały u większości chorych w czasie trwania badań. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia raportowano rzadko we wszystkich badaniach. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym o przemijającym charakterze występującym w badaniach była reakcja w miejscu wstrzyknięcia.

W badaniu *ILLUMINATE-A* do 60. mies. u chorych leczonych LUM (N=39) zdarzenia niepożądane (AE), ciężkie AE, AE o ciężkim stopniu nasilenia oraz AE prowadzące do przerwania leczenia ogółem wystąpiły odpowiednio u 94,9%, 15,4%, 10,3% oraz 2,6% chorych.

W badaniu *ILLUMINATE-B* do 30. mies. u chorych leczonych LUM (N=18) AE wystąpiły u wszystkich chorych, przy czym ciężkie AE zgłoszono u 5,6% chorych. U żadnego chorego nie zgłoszono natomiast AE o ciężkim stopniu nasilenia oraz AE prowadzących do przerwania leczenia.

W badaniu *ILLUMINATE-C* do 24. mies. u chorych leczonych LUM (N=21) AE wystąpiły u wszystkich chorych. Z kolei ciężkie AE, AE o ciężkim stopniu nasilenia oraz AE prowadzące do przerwania leczenia ogółem wystąpiły odpowiednio u 71,4%, 52,4% i 9,5% chorych.

Wyniki bezpieczeństwa – badania RWE

Wyniki badań RWE potwierdzają, że leczenie LUM było dobrze tolerowane. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były przemijające reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Nie raportowano zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa w oparciu o opisy serii i pojedynczych przypadków

Wyniki przedstawione w seriach i opisach przypadków potwierdzają wysoką skuteczność LUM we wszystkich grupach wiekowych, 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. Zaprezentowane dane wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa, nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących ryzyka ani ciężkich działań niepożądanych. Zgromadzone dowody są zgodne z opublikowanymi wynikami badań klinicznych i obserwacyjnych badań RWE, potwierdzają trwałość efektu terapeutycznego oraz bezpieczeństwo długoterminowego stosowania LUM u chorych na PH1.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka i dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka oraz plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Oxlumo® opisano na podstawie danych opublikowanych przez EMA. Komitet EMA na podstawie wykazanej skuteczności i akceptowalnego profilu bezpieczeństwa terapii LUM w badaniach klinicznych ocenił ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Oxlumo® jako pozytywny.

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL)* Oxlumo® najczęściej zgłaszane u chorych leczonych LUM zaburzenia to reakcje w miejscu wstrzyknięcia. W bazach ADRReports, WHO UMC oraz FAERS, w których gromadzone są zgłoszenia dotyczące bezpieczeństwa do najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia nerek i dróg moczowych, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych oraz procedury medyczne i chirurgiczne.

Wnioski

Analiza skuteczności lumazyranu względem ustalonego postępowania klinicznego wykazała znamienne przewagę analizowanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych odnoszących się do oceny aktywności choroby, w tym w zakresie zmian stężenia szczawianów, oceny funkcji nerek czy występowania złożeń w układzie moczowym, w czasie 6 miesięcy, a uzyskane korzyści zdrowotne ulegały w czasie długookresowego leczenia LUM dalszej poprawie lub utrzymywały się na stałym, wysokim poziomie. Zbieżne wyniki dotyczące skuteczności terapii LUM obserwowano również w badaniach RWE.

Analiza profilu bezpieczeństwa LUM wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z grupą kontrolną jest w czasie 6 miesięcy porównywalna. W dłuższym okresie obserwacji LUM okazał się być lekiem ogólnie dobrze tolerowanym. Profil bezpieczeństwa LUM u dzieci jest porównywalny z tym obserwowanym u chorych dorosłych. Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych występowała w nasileniu łagodnym do umiarkowanego, miała charakter przemijający i nie skutkowała przerwaniem leczenia.

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania lumazyranu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Lumazyran niewątpliwie stanowi odpowiedź na pilną niezaspokojoną potrzebę medyczną polegającą na dostępie do skutecznej terapii przyczynowej. Analizowana interwencja wpływa na ograniczenie głównej przyczyny choroby, tj. nadprodukcję szczawianów. Jest pierwszym lekiem zatwierdzonym do stosowania w PH1, który skutecznie obniża stężenie szczawianu do prawidłowej wartości (lub wartości bliskiej prawidłowej) u chorych w każdym wieku ze względnie zachowaną czynnością nerek.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest kontynuowanie finansowania lumazyranu w ramach Programu lekowego B.129.FM, którego kryteria kwalifikacji zostały rozszerzone

[REDAKCE] . Jest to aktualnie jedyna metoda leczenia przyczynowego chorych na PH1, która jak wykazano w niniejszym opracowaniu jest opcją terapeutyczną o bardzo wysokiej skuteczności zarówno u dorosłych, jak i u dzieci oraz niezależnie od stopnia zaawansowania choroby nerek, jak również cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

1. Cel analizy

Zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań), celem analizy klinicznej dla leku Oxlumo® (lumazyran) stosowanego w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 (PH1) stosowanego we wszystkich grupach wiekowych jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;

-
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed);
- Embase (przez Embase);
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* (NIH) oraz *EU Clinical Trials Register* (EudraCT).

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa lumazyranu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports), FDA, bazy danych dotyczącej zdarzeń niepożądanych zgłaszanych do FDA (FAERS), URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch spośród wskazanych analityków (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996], a badania jednoramienne w skali instytutu ekonomiki zdrowia (IHE)¹ [IHE 2016].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration: narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) [Higgins 2024, Sterne 2019].

W załączniku 11.5 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą wyłącznie terminy odnoszące się do interwencji badanej (lumazyran). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarki Embase i Pubmed, przy czym obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów, w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline. Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe oraz tn – nazwa handlowa. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All fields* i *All text*).

¹ Skala IHE jest to skala rekomendowana przez wytyczne NICE [NICE 2024]

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, FAERS, ADRReports, URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych dla lumazyranu w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 (PH1) we wszystkich grupach wiekowych. Zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.1.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.1.2.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

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

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

² nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

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

3.6. Proces selekcji publikacji

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 306 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku przeszukiwania baz dodatkowych (FDA, FAERS, EMA, URPLWMIpB, ADRReports, WHO UMC) odnaleziono 68 publikacji i rekordów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono łącznie 40 publikacji, w tym:

- raport AOTMiT dotyczący oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności (*Raport TLI AOTMiT 2025*);
- opracowania wtórne – 2 publikacje: Yu 2024 i CADTH 2023;
- badania pierwotne – 17 publikacji dla 6 badań:
 - badanie ILLUMINATE-A – 7 publikacji: ab Saland 2024, Lieske 2022, Gerrelfs 2021, Hulton 2022, Saland 2024, Saland 2025, PBAC 2025;
 - badanie ILLUMINATE-B – 3 publikacje: Frishberg 2024, Hayes 2023, Sas 2022;

- badanie *ILLUMINATE-C* – 3 publikacje: *Frishberg 2022, Michael 2023, Sellier-Leclerc 2025*;
- 3 badania obserwacyjne dotyczące stosowania LUM w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) – 4 publikacje: *Martin-Higuera 2023, DAILY-LUMA (Sellier Leclerc 2024 i CT NCT06225882³) oraz Deesker 2025*;
- opisy serii i pojedynczych przypadków – 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*;
- dodatkowe bezpieczeństwo – 7 dokumentów: *ChPL Oxlumo®, FDA 2025, EMA EPAR 2020, EMA RMP 2022, ADR 2025, WHO UMC 2025, FAERS 2025*.

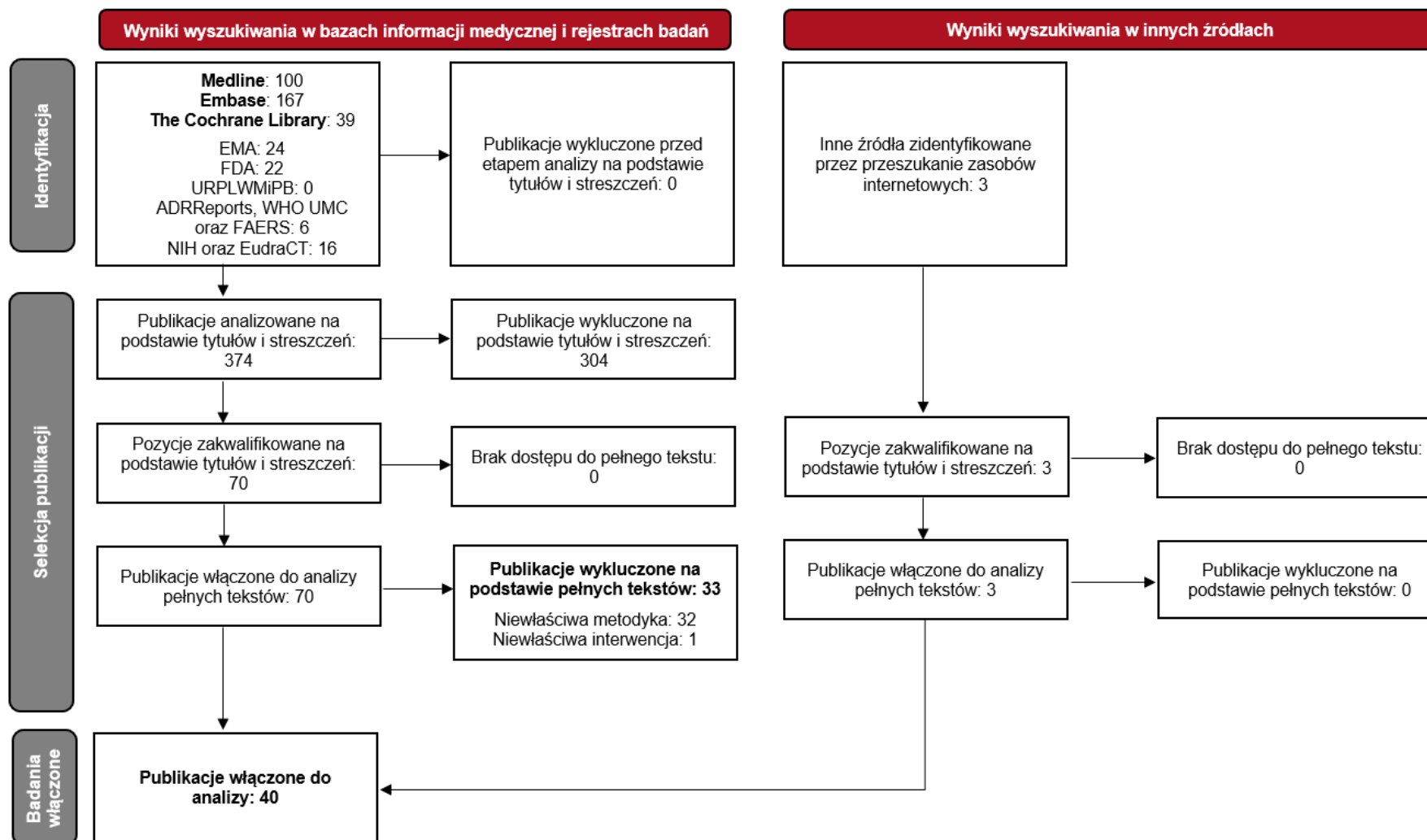
Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie zidentyfikowano żadnego zakończonego badania dla lumazyranu stosowanego w populacji docelowej, które nie zostało opublikowane.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁴ (Rysunek 1) [PRISMA 2020]. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 14.2.

³ Dane z rejestru badań klinicznych wykorzystano wyłącznie w celu wykonania pełnej charakterystyki badania

⁴ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 opracowania wtórne (Yu 2024 oraz CADTH 2023) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Przegląd Yu 2024 zakwalifikowano do kategorii IA. Przegląd CADTH 2023 do kategorii IB. Przegląd Yu 2024 otrzymał 5 z 5 możliwych do uzyskania punktów w klasyfikacji Cook, a przegląd CADTH 2023 4 punkty w związku z brakiem oceny wiarygodności badań włączonych do analizy. Oba przeglądy oceniono jako przeglądy bardzo niskiej jakości w skali AMSTAR 2.

Celem przeglądu Yu 2024 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii RNAi u chorych na PH, a przeglądu CADTH 2023 ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii lumazyranem u chorych na PH1 dzieci oraz dorosłych.

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych wskazują, że:

- stosowanie terapii RNAi obniża stężenie szczawianów zarówno w moczu, jak i w osoczu oraz wiąże się z nieistotnym statystycznie podwyższonym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak biegunka, reakcja w miejscu podania czy wymioty;
- stosowanie lumazyranu wpływa na istotne obniżenie stężenia szczawianów w moczu oraz osoczu. Zmiany w eGFR i jakości życia związanej ze zdrowiem były liczbowo niewielkie jednak warto zaznaczyć, że czas leczenia był stosunkowo krótki, a liczba chorych niewielka co może wpływać na te wyniki.

Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w załączniku 11.2.

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono 6 wysokiej jakości badań pierwotnych:

- badanie randomizowane *ILLUMINATE-A*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo LUM z grupą kontrolną. Chorzy w grupie badanej oraz kontrolnej kontynuowali

przyjmowanie dotychczasowej terapii, która stanowi odzwierciedlenie ustalonego postępowania klinicznego (ECM⁵);

- 2 badania jednoramienne: *ILLUMINATE-B* i *ILLUMINATE-C* oceniające skuteczność i bezpieczeństwo LUM;
- 3 badania obserwacyjne – *Martin-Higuera 2023*, *Sellier Leclerc 2024 (DAILY-LUMA)* oraz *Deesker 2025* oceniające skuteczność i bezpieczeństwo LUM.

Badania eksperymentalne

Wszystkie trzy badania *ILLUMINATE* obejmują fazę 6-miesięcznego leczenia podstawowego oraz fazę przedłużenia badania.

W fazie DB badania *ILLUMINATE-A* wszyscy chorzy otrzymywali LUM w dawce 3 mg/kg m.c. s.c. w schemacie raz na miesiąc przez 3 kolejne miesiące (dawka nasycająca), a następnie LUM w tej samej dawce raz na 3 miesiące (dawka podtrzymująca), natomiast w badaniu *ILLUMINATE-B* i *ILLUMINATE-C* chorzy otrzymywali LUM w dawkach 3 mg/kg m.c. lub 6 mg/kg m.c. – dawkowanie było uzależnione od masy ciała. W ramach leczenia wspomagającego we wszystkich badaniach, zarówno w fazie podstawowej, jak i w trakcie kontynuacji leczenia chorzy mogli kontynuować stosowanie ECM.

Badanie *ILLUMINATE-A* zaklasyfikowano do kategorii IIA według oceny AOTMiT, a w skali Jadad badanie oceniono na 5 punktów. Badania *ILLUMINATE-B* i *ILLUMINATE-C* zaklasyfikowano do kategorii IID według oceny AOTMiT, a w skali IHE badania oceniono na 17 z 18 możliwych do uzyskania punktów. Badania oceniono na maksymalną lub prawie maksymalną liczbę możliwych do zdobycia punktów co oznacza, że cechują się bardzo wysoką jakością.

Populację w badaniu *ILLUMINATE-A* stanowiły dzieci w wieku ≥ 6 r.ż. oraz dorośli z rozpoznaniem PH1 oraz brakiem ciężkich zaburzeń czynności nerek ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). W badaniu *ILLUMINATE-B* uczestniczyły wyłącznie dzieci w wieku < 6 r.ż. chore na PH1. Dzieci w wieku ≥ 12 miesięcy miały $\text{eGFR} > 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a dzieci w wieku < 12 miesięcy cechowały się prawidłowym stężeniem kreatyniny w surowicy. Populacja badania *ILLUMINATE-C* obejmowała z kolei dzieci i chorych dorosłych z rozpoznaniem PH1 oraz umiarkowanymi/ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

⁵ w ramach poszczególnych części raportu HTA grupa kontrolna będzie nazywana ECM

(eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² dla chorych w wieku ≥ 12 mies. lub podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy dla chorych w wieku < 12 mies.). Dodatkowo, w badaniu *ILLUMINATE-C* mogli uczestniczyć chorzy po przeszczepieniu. Choć podgrupa obejmowała 2 chorych, to zważywszy na niską częstość PH1 oraz fakt, że chorzy po przeszczepieniu stanowią wąską podgrupę, ich liczba w badaniu wydaje się być odpowiadająca rzeczywistej częstości występowania takich chorych w populacji docelowej.

Populacja chorych z badania *ILLUMINATE-A*, *ILLUMINATE-B* oraz *ILLUMINATE-C* odzwierciedla łącznie populację docelową dla wnioskowanej interwencji.

Średni wiek chorych na PH1 w randomizowanym badaniu *ILLUMINATE-A* oszacowano na 16,5 lat w grupie przyjmującej LUM oraz 11,0 lat w grupie przyjmującej ECM. Wśród chorych przeważali mężczyźni (stanowili odpowiednio 69,2% w grupie przyjmującej LUM oraz 61,5% w grupie przyjmującej ECM). Połowa chorych przyjmujących LUM, stosowała wcześniej terapię pirydoksyną, a średnie stężenie szczawianów w dobowej zbiórce moczu wynosiło w tej grupie 1,84 mmol/1,73 m²/24h.

W badaniu *ILLUMINATE-B* oraz *ILLUMINATE-C* mediana wieku chorych ogółem wyniosła odpowiednio 50,1 miesięcy oraz 8 lat. Większość chorych stosowała wcześniejszą terapię pirydykosyną (61,1% chorych w badaniu *ILLUMINATE-B* oraz 52,4% chorych w badaniu *ILLUMINATE-C*).

Badania RWE

Badanie *Martin-Higuera 2023* otrzymało 13 punktów na 18 możliwych do uzyskania w skali IHE. Mediana czasu obserwacji wyniosła 18 miesięcy u chorych z zachowaną resztkową funkcją nerek oraz 15 miesięcy u chorych dializowanych. Średnia wieku chorych na PH1 wyniosła 21 lat, w zakresie od 2 dni do 59 lat. Chorzy nie byli leczeni wcześniej pirydoksyną. Lumazyran był 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. Jako leczenie wspomagające była stosowana pirydoksyna oraz hemodializy w grupie chorych, którzy tych dializ potrzebowali jeszcze przed rozpoczęciem badania.

Badanie *Sellier Leclerc 2024 (DAILY-LUMA)* otrzymało 17 punktów z 18 możliwych do uzyskania w skali IHE. Czas obserwacji wyniósł 2 lata. Jest to badanie wieloośrodkowe, gromadzące dane od osób chorych na PH1 z Francji, przyjmujących LUM od co najmniej 2 lat, z wyjątkiem chorych objętych komercyjnym badaniem *ILLUMINATE*. Chorych przydzielano do trzech grup:

- DAILY-A, do którego zrekrutowano chorych z zachowaną funkcją nerek, w wieku ≥ 6 r.ż. z eGFR >45 ml/min/1,73 m², mediana wieku w grupie dzieci wyniosła 13 lat, a w grupie dorosłych 31 lat;
- DAILY-B, do którego zrekrutowano chorych z zachowaną funkcją nerek, w wieku <6 r.ż. z eGFR >45 ml/min/1,73 m², mediana wieku wyniosła 1,5 roku;
- DAILY-C, do którego zrekrutowano chorych w każdym wieku z eGFR <45 ml/min/1,73 m², w tym osoby dializowane. Mediana wieku wyniosła 11,5 roku.

Interwencją badaną był lumazyran podawany w schemacie przedstawionym w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Schemat dawkowania LUM w badaniu Sellier Leclerc 2024 (DAILY-LUMA)

Grupa chorych	Faza nasycenia (pierwsze 4 dawki)	Dalsze dawkowanie
Masa ciała <10 kg	6 mg/kg co miesiąc (4 dawki)	3 mg/kg co miesiąc
Masa ciała 10-20 kg	6 mg/kg co miesiąc (4 dawki)	6 mg/kg co 3 miesiące
Masa ciała >20 kg	3 mg/kg co miesiąc (4 dawki)	3 mg/kg co 3 miesiące

Jako leczenie wspomagające w czasie badania stosowano nocne nawodnienie, cytrynian potasu, cytrynian potasu i sodu, pirydoksynę, hemiodializę oraz dializę otrzewnową, a także czynnik stymulujący erytropoezę.

Badanie *Deesker 2025* było badaniem jednoramiennym, prospektywne, podzielonym na 3 fazy:

- faza I trwająca do 6. mies.;
- faza II trwająca od 6. mies. do 5. roku;
- faza III trwająca od 5. roku.

Populację badaną stanowili chorzy zapisani do programu *ODAP*, zatwierdzeni do udziału w badaniu poprzez komitet kwalifikacyjny, w skład którego wchodziłi doświadczeni w leczeniu PH1 nefrolodzy, w tym nefrolodzy dziecięcy. Kwalifikacja wymagała ich jednomyślnej zgody. Średnia wieku chorych wynosiła 27 lat. Przy włączaniu do badania chorych podzielono na 5 grup:

- 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;
- grupa E: niewydolność nerek o nieznannej etiologii i podejrzenie rozpoznania PH1 – comiesięczna kontrola stężenia szczawianów w moczu.

Co istotne, we wszystkich trzech badaniach RWE mogli uczestniczyć chorzy po przeszczepieniu. Populacja chorych po przeszczepieniu obejmowała 1 chorego w badaniu *Martin-Higuera 2023*, 7 chorych w badaniu *Sellier Leclerc 2024 (DAILY-LUMA)* oraz 3 chorych w badaniu *Deesker 2025*. Choć liczba chorych po przeszczepieniu jest ograniczona, pozostaje ona reprezentatywna i w pełni uzasadniona dla tej szczególnej grupy w kontekście choroby rzadkiej jaką jest PH1.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku 11.3.

Tabela 3.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
ILLUMINATE-A	RCT, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 5/5 RoB2: niskie ryzyko błędu	Faza 6-mies. leczenia podstawowego Faza 54-mies. przedłużenia badania	Chorzy w wieku ≥6 r.ż. z rozpoznaniem PH1 potwierdzonym analizą genetyczną oraz eGFR ≥30 ml/min/1,73 m ²	Grupa badana (LUM): N=26 Grupa kontrolna (ECM): N=13	<u>LUM</u> <u>Faza zaślepienia (DB): 6-mies.:</u> 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); <u>Faza 54-mies. przedłużenia badania:</u> 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);	<u>PLC⁶</u> <u>Faza 6-mies. leczenia podstawowego:</u> PLC s.c. raz na miesiąc przez 3 kolejne miesiące, a następnie PLC raz na 3 mies. <u>Faza 54-mies. przedłużenia badania:</u> 3-mies. zaślepienie okres badania: W celu utrzymania zaślepienia chorzy otrzymali 2 dawki PLC w 7. i 8. mies. leczenia;

⁶ chorzy formalnie byli randomizowani do grup LUM i PLC, jednak ze względu na fakt, iż faktycznie kontynuowali stosowanie ustalonego postępowania klinicznego, w każdej z części raportu HTA grupa kontrolna będzie opisywana jako ECM

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						51-mies. otwarty okres badania: Wszyscy chorzy otrzymywali LUM w dawce 3 mg/kg m.c. s.c. raz na 3 mies. Uwagi: dozwolone było kontynuowanie standardowej terapii (ECM), w tym 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.	
ILLUMINATE-B	Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	IHE: 17/18	Faza 6-mies. leczenia podstawowego Faza 54-mies. przedłużenia badania	Chorzy w wieku <6 r.ż. z rozpoznaniem PH1 potwierdzonym analizą genetyczną oraz eGFR >45 ml/min/1,73 m² wg formuły Schwarza w przypadku chorych w wieku ≥12 mies. lub prawidłowe stężenie kreatyniny w surowicy, w przypadku chorych w wieku <12 mies. oraz	Grupa badana (LUM): Chorzy <10kg: N=3 Chorzy od 10 do <20kg: N=12 Chorzy ≥20 kg: N=3	<u>LUM (dawka uzależniona od m.c.)</u> <u>Faza 6-mies. leczenia podstawowego:</u> <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),	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
				brak klinicznych dowodów pozanerkowej oksalozy układowej.		a następnie 3 mg/kg m.c. raz na 3 mies. (dawki podtrzymujące); <u>Faza 54-mies. przedłużenia badania:</u> leczenie kontynuowano zgodnie ze schematem dla dawek podtrzymujących Uwagi: 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/ miejsc 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.	
ILLUMINATE-C	Badanie jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IID;	IHE: 17/18	Faza 6-mies. leczenia podstawowego Faza 54-mies. przedłużenia badania	Chorzy z rozpoznaniem PH1 potwierdzonym analizą genetyczną oraz eGFR ≤45 ml/min/1,73 m² (dla chorych w	Grupa badana (LUM): Grupa A: N=6 Grupa B: N=15	<u>LUM (dawka uzależniona od m.c.)</u> <u>Faza 6-mies. leczenia podstawowego:</u> <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	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	Podejście do testowanej hipotezy: n/d.			wieku ≥ 12 mies.) lub podwyższonym stężeniem kreatyniny w surowicy (dla chorych w wieku < 12 mies.)		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>Faza 54-mies. przedłużenia badania:</u> leczenie kontynuowano zgodnie ze schematem dla dawek podtrzymujących Uwagi: 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.	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>Martin-Higueras 2023</i>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe; Klasyfikacja AOTMiT: nie określono^; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	Skala IHE: 13/18	Mediana (zakres) czasu leczenia: 18 (6; 27) mies.	Chorzy z potwierdzoną genetycznie PH1	N=33	Lumazyran był 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.	n/d
						Uwagi: Dawkowanie różniło się u poszczególnych chorych – szczegóły opisano w rozdziale 11.3.4.	
<i>Sellier Leclerc 2024 (DAILY-LUMA)</i>	Badanie obserwacyjne, retrospektywno-prospektywne, jednoramienne; Klasyfikacja AOTMiT: nie określono^; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	Skala IHE: 17/18 (badanie częściowo retrospektywne)	2 lata	Chorzy na PH1	DAILY-A – dzieci: N=13; DAILY-A – dorośli: N=9; DAILY-B: N=6; DAILY-C: N=6.	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.	n/d
						Uwagi: jako leczenie wspomagające stosowano nocne nawodnienie, cytrynian potasu, cytrynian potasu i sodu, pirydoksynę, hemodializę oraz dializę otrzewnową, a także czynnik stymulujący erytropoezę.	
<i>Deesker 2025</i>	Badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne,	Skala IHE: 15/18 (badanie jednoośrodkowe – chorzy zostali	Całkowity okres obserwacji chorych leczonych LUM	Chorzy na PH1	N=17	Grupa chorych z masą ciała ≤10 kg: dawka nasycająca: 6 mg/kg raz w miesiącu przez 3 miesiące; dawka	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	podzielone na 3 fazy: faza I – pierwsze 6 mies., faza II – okres między 6 mies. a 5. latami, faza III – powyżej 5 lat; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	rekrutowani w różnych ośrodkach, natomiast LUM był podawany w jednym ośrodku referencyjnym, brak informacji czy chorzy byli włączani kolejno, nie przedstawiono szacunków dot. przypadkowej zmienności)	zawierał się w zakresie od 0,1 do 6,6 roku**			podtrzymująca: 3 mg/kg co miesiąc. Grupa chorych z masą ciała 10–20 kg: dawka nasycająca: 6 mg/kg raz w miesiącu przez 3 miesiące; dawka podtrzymująca: 6 mg/kg co 3 miesiące. Grupa chorych z masą ciała ≥20 kg: dawka nasycająca: 3 mg/kg raz w miesiącu przez 3 miesiące; 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).	
						Uwagi: jako leczenie wspomagające: u 1 (5,9%) chorego zastosowano nedomazyran oraz u 1 (5,9%) chorego przeszczepienie wątroby.	

* w odstępie co najmniej 21 dni

** 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

^w klasyfikacji AOTMiT nie wyszczególniono jednoramiennego badania obserwacyjnego

Opisy serii i pojedynczych przypadków

Z uwagi na bardzo niską częstość występowania pierwotnej hiperoksalurii typu 1, heterogeniczność przebiegu klinicznego oraz ograniczoną dostępność chorych, badania kliniczne oraz badania obserwacyjne obejmują często niewielkie grupy chorych.

W związku z powyższym, w celu kompleksowej oceny danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lumazyranu stosowanego u chorych z PH1 w niniejszym raporcie omówione zostaną również odnalezione w ramach przeglądu systematycznego opisy serii oraz pojedynczych przypadków, w tym:

- serie przypadków – 7 publikacji obejmujących od 2 do 9 chorych;
- opisy pojedynczych przypadków – 6 publikacji.

Zgodność populacji z badań klinicznych z populacją wnioskowaną⁷

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi zapisami Programu lekowego B.129.FM do leczenia LUM kwalifikują się chorzy spełniający łącznie poniższe kryteria:

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

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

⁷ Zaktualizowano w związku z uwagami zawartymi w piśmie DIPOTM.423.1.3.2025.4.AS oraz zmianami we wnioskowanym Programie lekowym, wprowadzonymi na etapie uzgadniania zapisów

Co istotne, zgodnie z zapisami obecnie obowiązującego Programu lekowego do leczenia lumazyranem nie kwalifikują się m.in. chorzy z eGFR <30 ml/min/1,73m² (tj. w stadium IV-V) oraz chorzy po przeszczepieniu nerki.

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

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

W opublikowanych dokumentach przedstawiono ponadto opinie ekspertów klinicznych, którzy podkreślili konieczność objęcia programem również chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV-V (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Rozszerzenie to nie zostało jednak uwzględnione w opublikowanych dokumentach, [AOTMiT 182/2025, AOTMiT 183/2025].

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

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

W związku z powyższym do leczenia w ramach wnioskowanego⁸ Programu lekowego B.129.FM kwalifikować się będą chorzy z PH1 (potwierdzoną badaniem molekularnym)

i [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

W tabeli poniżej podsumowano kluczowe kryteria kwalifikacji definiujące populację docelową wraz z oceną ich zgodności z populacją włączoną do badań uwzględnionych w niniejszej analizie.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Badanie	Kryterium włączenia				
Badania eksperymentalne					
ILLUMINATE-A					
ILLUMINATE-B					
ILLUMINATE-C					
Obserwacyjne badania RWE					
Martin-Higueras 2023					
Sellier Leclerc 2024					
Deesker 2025					
Opisy serii i pojedynczych przypadków					
Saffe 2025					
Taroni 2024					
Kayal 2024					
Biebuyck 2023					
Sellier-Leclerc 2023					
Aldabek 2022					
Meaux 2022					
Bahbah 2025					
Moretti 2025					
Makosso 2025					
Taroni 2024a					
Chiodini 2022					

⁸ Zapisy zostały uzgodnione na etapie weryfikacji zgodności względem wymagań określonych w Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań

W związku z powyższym należy przyjąć, iż populacja chorych w eksperymentalnych badaniach klinicznych, jak i dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej oraz przedstawiona w uwzględnionych opisach serii i pojedynczych przypadków włączonych do niniejszej analizy odzwierciedla łącznie populację docelową dla wnioskowanej interwencji.

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook z zastosowaniem narzędzia *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0).

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniu *ILLUMINATE-A* ryzyko błędów systematycznych wynikających z selekcji, związanych ze znajomością interwencji, oceną punktów końcowych, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie. Nie stwierdzono innych rodzajów błędów.

Szczegóły oceny przedstawiono tabeli w załączniku 11.3.8.

3.6.2.2. Punkty końcowe

Według zaleceń wydanych przez KHI/OHF zdarzenia związane ze złoгами w układzie moczowym, ocena niewydolności nerek, występowanie oksalozy, stężenie szczawianu w moczu i osoczu, występowanie kamieni nerkowych oraz zmiana eGFR zostały uznane za kluczowe, istotne klinicznie punkty końcowe dla badań klinicznych w populacji chorych z pierwotną hiperoksalurią [Milliner 2020]. Dodatkowo w ramach obowiązującego Programu lekowego B.129.FM monitorowanie skuteczności terapii LUM odbywa się m.in. na podstawie oceny dobowego wydalania szczawianów z moczem, badań krwi, w tym kreatyniny z oceną eGFR oraz badań ogólnych moczu [Program lekowy B.129.FM].

Biorąc pod uwagę powyższe w analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe skuteczności i bezpieczeństwa oceniane we włączonych badaniach.

Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w załączniku 11.3.

Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

Zestawienie definicji, interpretacji i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach przedstawiono w załączniku 11.3.7.

3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 spośród wskazanych analityków (██████) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Oxlumo®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 11.6.);
- wyniki badania *ILLUMINATE-A* przedstawiono dla okresu podwójnie zaślepionego badania, który wynosił 6 miesięcy, następnie dla fazy przedłużenia dla następujących okresów: 12, 24 i 36 miesięcy – dane śródkresowe oraz dla 60 miesięcy – analiza końcowa. Przedstawiono wyniki dla każdego z wymienionych okresów obserwacji, jednak ekstrahowano wyłącznie krzywe dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji;
- wyniki badania *ILLUMINATE-B* przedstawiono dla 6, 12 i 30 miesięcy okresu obserwacji – dane śródkresowe. Przedstawiono wyniki dla każdego z wymienionych okresów obserwacji, jednak ekstrahowano wyłącznie krzywe dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji;
- wyniki badania *ILLUMINATE-C* przedstawiono dla 6, 12 i 24 miesięcy okresu obserwacji – dane śródkresowe. Przedstawiono wyniki dla każdego z wymienionych okresów obserwacji, jednak ekstrahowano wyłącznie krzywe dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji;
- nie odczytywano wyników przedstawionych wyłącznie na wykresach/rysunkach w przypadku niewystarczającej jakości prezentacji danych;
- w przypadku badań eksperymentalnych nie ekstrahowano eksploracyjnych punktów końcowych (z wyjątkiem punktów końcowych dotyczących występowania kamicy nerkowej oraz występowania nefrokalcynozy), a także punktów końcowych dotyczących farmakokinetyki/farmakodynamiki;
- w przypadku badań obserwacyjnych wyników dla punktów końcowych innych niż wskazane w PICOS, m.in. dotyczących stężenia glikolanu, glikolu, cytrynianu w osoczu i/lub moczu, pomiarów kardiologicznych i ocen wykonywanych z wykorzystaniem echokardiografii oraz ocen dna oka;

- nie ekstrahowano wyników indywidualnych chorych, biorąc jednak pod uwagę rzadkość choroby oraz cel raportu, który obejmuje m.in. poszerzenie populacji zdecydowano o uwzględnieniu wszystkich możliwych danych dla chorych po przeszczepieniu. Ze względu na fakt, że dostępne wyniki dla chorych po przeszczepieniu są znacznie ograniczone i zwykle dotyczą pojedynczych przypadków zbiorczą analizę zaprezentowano w załączniku 4.5;
- dla punktów końcowych, dla których autorzy publikacji przedstawili wyniki analizy statystycznej dla porównania LUM względem grupy kontrolnej ekstrahowano zaprezentowane dane i nie przeprowadzano obliczeń własnych;
- z badania *Sellier-Leclerc 2024* ekstrahowano wyłącznie wyniki dla 24 mies., ponieważ tylko dla tego okresu przeprowadzono testowanie statystyczne;
- zgodnie z Protokołem do badania *ILLUMINATE-A* analizę statystyczną wyników opisano jedynie dla skuteczności LUM. Analiza statystyczna dot. bezpieczeństwa przedstawiona została w sposób opisowy. Na potrzeby niniejszego opracowania dokonano oszacowania parametrów OR i RD, ale uwzględniając zapisy Protokołu nie oceniano istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami. Wyniki bezpieczeństwa obejmujące fazę przedłużenia badania zostały przeprowadzone zgodnie z ich prezentacją przez autorów włączonych do analizy publikacji;
- zgodnie z Protokołem do badania *ILLUMINATE-B* analiza statystyczna wyników skuteczności nie była planowana – zastosowano wyłącznie analizę opisową. Dla bezwzględnej i procentowej zmiany stężenia szczawianów w moczu i osoczu, obliczono średnią z odpowiadającym jej błędem standardowym. W przypadku zmiennych dychotomicznych przedstawiono dane obejmujące liczby i odsetki chorych. W przypadku zmiennych ciągłych przedstawiono statystyki opisowe tj. liczba chorych, średnia, odchylenie standardowe, błąd standardowy. W sytuacjach, których dane zaprezentowane zostały zarówno jako średnia (SD) i średnia z wartościami minimalnymi i maksymalnymi, odstąpiono od przedstawiania zakresów wartości. W przypadku danych przedstawionych jako LSM (średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów), analiza zostanie przeprowadzona z zastosowaniem podejścia MMRM (model mieszany dla danych z powtarzanych pomiarów);
- zgodnie z protokołem do badania *ILLUMINATE-C* analiza statystyczna wyników dotyczących skuteczności nie była planowana – przeprowadzono wyłącznie analizę opisową. W przypadku zmiennych dychotomicznych przedstawiono odsetki chorych. W przypadku zmiennych ciągłych przedstawiono statystyki opisowe tj. liczba chorych, średnia, odchylenie standardowe, błąd standardowy. Analizę statystyczną dot.

bezpieczeństwa przedstawiono w sposób opisowy, dla chorych ogółem oraz w podziale na grupy A i B w zależności od otrzymywania hemodializy w momencie przystąpienia do badania. Biorąc pod uwagę powyższe podejście do analizy statystycznej w badaniu *ILLUMINATE-C* odstąpiono od opracowywania oszacowań parametrów OR i RD oraz oceny istotności statystycznej różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Wyniki bezpieczeństwa badania zostały przeprowadzone zgodnie z ich prezentacją przez autorów włączonych do analizy publikacji;

- w przypadku opisu serii i pojedynczych przypadków ekstrahowano wyłącznie kluczowe informacje, tj. charakterystykę chorego (płeć, wiek i genotyp), informacje dotyczące zastosowanego leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem terapii LUM oraz wyniki skuteczności i bezpieczeństwa po zastosowaniu LUM.

Szczegółowy opis analizy statystycznej z badań włączonych do niniejszej analizy oraz informacje na temat interpretacji wyników przedstawiono w załączniku 11.3.9.

4. Ocena skuteczności lumazyranu

Ocena skuteczności lumazyranu stosowanego w leczeniu chorych na PH1 we wszystkich grupach wiekowych została przeprowadzona na podstawie wyników uzyskanych z badań eksperymentalnych *ILLUMINATE-A*, *ILLUMINATE-B* i *ILLUMINATE-C* oraz badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej: *Martin-Higueras 2023*, *DAILY-LUMA (Sellier Leclerc 2024)* oraz *Deesker 2025*.

Wyniki wraz z ich omówieniem przedstawiono w poniższych rozdziałach.

4.1. Ocena skuteczności LUM względem ECM na podstawie badania *ILLUMINATE-A*

Ocena skuteczności lumazyranu (LUM) w leczeniu chorych w wieku ≥ 6 . r.ż. z pierwotną hiperoksalurią typu 1 (PH1) została przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanego badania *ILLUMINATE-A*.

W badaniu *ILLUMINATE-A* przedstawiono wyniki dla:

- fazy podwójnie zaślepionej badania (DB) z okresem obserwacji wynoszącym 6. mies. (publikacje *Gerrelfs 2021*, *Hulton 2022*, *PBAC 2025*);
- fazy przedłużenia badania (EP) z okresem obserwacji wynoszącym:
 - 12. mies. (publikacja *Hulton 2022*);
 - 24 mies. (publikacja *Lieske 2022*);
 - 36 mies. (publikacja *Saland 2024*);
 - 60 mies. (publikacje *ab Saland 2024* i *Saland 2025*, *PBAC 2025*) – wyniki analizy końcowej.

W fazie DB badania *ILLUMINATE-A*, chorych przydzielono do następujących grup:

- **LUM:** chorzy otrzymujący LUM w dawce 3 mg/kg m.c. podawanej co miesiąc przez 3 kolejne miesiące, następnie LUM w tej samej dawce podawanej raz na 3 miesiące (dawka podtrzymująca);

- **ECM:** chorzy otrzymujący PLC⁹ podskórnie w schemacie raz na miesiąc przez 3 kolejne miesiące, a następnie raz na 3 miesiące. Chorzy w tej grupie mogli kontynuować również przyjmowanie standardowej terapii w ramach leczenia wspomagającego (ECM).

Po zakończeniu fazy DB badania, rozpoczęto fazę przedłużenia badania (EP), w której chorzy z obydwu grup przyjmowali LUM w dawce 3 mg/kg m.c.

Tym samym analiza została przeprowadzona dla następujących grup:

- **LUM/LUM:** chorzy kontynuujący leczenie LUM;
- **ECM/LUM:** chorzy leczeni LUM po uprzednim stosowaniu ECM w ramach fazy DB.

Oceny skuteczności LUM dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

1. pierwszorzędowych:

- zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu w 6. mies.;

2. drugorzędowych:

- bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu;
- zmiana stosunku stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu do kreatyniny;
- zmiana stężenia szczawianów w osoczu w 6. mies.;
- odsetek chorych z wartością stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu wynoszącą $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ w 6 mies.;
- odsetek chorych z wartością stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu wynoszącą $\leq \text{GGN}$ w 6 mies.;
- bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu w 6. mies.;
- wartość współczynnika eGFR;

3. eksploracyjnych:

- występowanie złogów w układzie moczowym;
- występowanie nefrokalcynozy.

⁹ chorzy formalnie byli randomizowani do grup LUM i PLC, jednak ze względu na fakt, iż faktycznie kontynuowali stosowanie ustalonego postępowania klinicznego, w każdej z części raportu HTA grupa kontrolna będzie opisywana jako ECM (ang. *established clinical management*)

Ocenę skuteczności do 6. mies. leczenia przeprowadzono w populacji FAS obejmującej wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę LUM.

Zgodnie z protokołem badania, w celu analizy wyników pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono analizę z zastosowaniem podejścia MMRM. Analiza wyników drugorzędowych punktów końcowych została przeprowadzona z zastosowaniem podejścia MMRM oraz z użyciem testu *Cochran Mantel Haenszel*, w zależności od analizowanego parametru.

Wszystkie drugorzędowe punkty końcowe, z wyjątkiem wartości współczynnika eGFR, podlegały wnioskowaniu statystycznemu zgodnie z kryteriami testowania hierarchicznego oraz wskazaną poniżej kolejnością¹⁰:

- bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu w 6. mies.;
- procentowa zmiana stosunku stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu do współczynnika kreatyniny w 6 mies.;
- procentowa zmiana stężenia szczawianów w osoczu w 6 mies.;
- odsetek chorych z wartością stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu wynoszącą $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ w 6 mies.;
- odsetek chorych z wartością stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu wynoszącą $\leq \text{GGN}$ w 6 mies.;
- bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu w 6 mies.

Wartość współczynnika eGFR w 6 mies. nie podlegała hierarchicznemu testowaniu z uwagi na brak przewidywanych statystycznie istotnych różnic w analizowanym punkcie czasowym.

Procentową i bezwzględną zmianę stężenia szczawianów w osoczu w czasie 12 mies., odsetek chorych z wartością stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ w 12 mies., a także występowanie nefrokalcynozy w wieku <18 lat oraz ≥ 18 lat oceniono w ramach analizy *post-hoc*. W celu przedstawienia pełnych danych dotyczących długoterminowej skuteczności LUM u chorych na PH1 oraz z uwagi na istotność kliniczną wymienionych punktów końcowych dokonano ich omówienia i interpretacji [ILLUMINATE-A (Hulton 2022)].

¹⁰Kolejny punkt końcowy testowano hierarchicznie tylko jeśli wynik porównania poprzedzającego go punktu końcowego był istotny statystycznie (poziom istotności statystycznej wynosił 0,05)

Warto zaznaczyć, że w związku ze zmianą leczenia z ECM na LUM w 6. mies. terapii wyniki przedstawione dla 24. mies. okresu obserwacji dla grupy ECM/LUM obejmują 18 mies. okres przyjmowania LUM. Został on zestawiony z 24 mies. okresem leczenia w grupie LUM/LUM [ILLUMINATE-A (Lieske 2022)].

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.1.1. Zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu

Procentowa zmiana skorygowanego o powierzchnię ciała średniego stężenia szczawianów wydalanych w dobowej zbiórce moczu w 6. mies. terapii względem wartości początkowych była pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu *ILLUMINATE-A*. Korekta o powierzchnię ciała została przeprowadzona w celu uwzględnienia zależnych od wieku zmian w wydalaniu szczawianów. Zmniejszenie dobowego wydalania szczawianów z moczem świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.

Chorzy leczeni LUM osiągnęli szybką redukcję stężenia szczawianów w moczu już w 1. miesiącu terapii. Zmniejszenie wydalania szczawianów z moczem zaobserwowane pod koniec fazy ładowania (3. mies.), utrzymywało się przez cały 6 mies. okres obserwacji. Średnie maksymalne zmniejszenie stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu po podaniu LUM wyniosło 76,0% (95% CI: 35,8; 93,6). Pod koniec 6. mies. leczenia u większości chorych z grupy LUM raportowano prawidłowe lub zbliżone do prawidłowego stężenie szczawianów w moczu, podczas gdy w grupie ECM pozostało one na relatywnie niezmiennym poziomie.

Dane przedstawiono w tabeli oraz na rysunkach poniżej (Rysunek 2 i Rysunek 3).

Tabela 5.
Zmiana średniego stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu na podstawie badania *ILLUMINATE-A*

Badanie (publikacja)	OBS	LUM		ECM		LSMD (95%CI)	IS
		LSM** (95%CI)	N	LSM** (95%CI)	N		
Zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu [%]*							
ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021)	6 mies.	-65,4^ (-71,3; -59,5)	26	-11,8 (-19,5; -4,1)	13	-53,5 (-62,3; -44,8)	TAK p<0,001

*pomiarzy zostały skorygowane o powierzchnię ciała (BSA)

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

[^]wynik ten mierzony za pomocą średniej (SEM) wynosi -66,9 (3,1) dla N=26. W publikacji nie podano danych dotyczących wyniku w grupie ECM, a więc również różnicy między grupami oraz IS [Hulton 2022]

W ramach oceny pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono również analizę wrażliwości. Jej wyniki były zgodne z wynikami analizy pierwotnej. Szczegółowe dane zostały przedstawione w załączniku 11.4.

Po 6 mies. w ramieniu kontrolnym doszło do zmiany leczenia z ECM na LUM (grupa ECM/LUM), natomiast chorzy w grupie badanej kontynuowali przypisane leczenie (grupa LUM/LUM). Należy podkreślić, że w 12. mies. obserwacji wielkość efektu terapeutycznego uzyskana w grupie ECM/LUM (6 mies. terapii LUM) była zbliżona do skuteczności obserwowanej po pierwszych 6. mies. leczenia w grupie LUM/LUM. Dane długookresowe (do 60. mies. obserwacji) z badania *ILLUMINATE-A* również wskazują, 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 ECM.

Dane przedstawiono w tabeli oraz na rysunkach poniżej (Rysunek 2 i Rysunek 3).

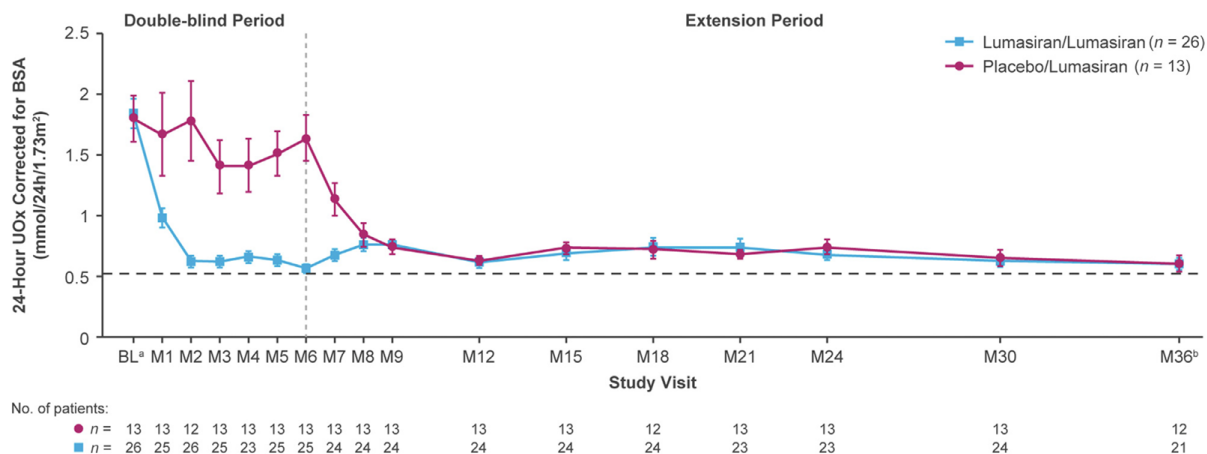
Tabela 6.
Zmiana średniego stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu w czasie 12. i 24. miesięcy względem wartości początkowych na podstawie badania *ILLUMINATE-A*

Badanie (publikacja)	OBS	LUM/LUM		ECM/LUM		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SEM)	N	Średnia (SEM)	N		
Zmiana stężenia szczawianów wydalanych z moczem [%]							
ILLUMINATE-A (Hulton 2022)	12 mies.	-64,1 (3,3)	26	-57,3 (4,9)	13	-6,8* (b/d)	n/t
ILLUMINATE-A (Lieske 2022)	24 mies.	-58,1 (b/d)		-48,7 (b/d)		-9,4* (b/d)	n/t
ILLUMINATE-A (Saland 2024)	36 mies.	-63,5 (4,3)	24	-57,5 (10,7)		-6,0* (b/d)	n/t
ILLUMINATE-A (Saland 2025)	60 mies.	-54 (b/d)	24	-56 (b/d)		2* (b/d)	n/t

*obliczone samodzielnie na podstawie średnich podanych przez autorów publikacji

Rysunek 2.

Średnie stężenie szczawianów skorygowane o BSA w dobowej zbiórce moczu w czasie 36 mies.



Przerwaną poziomą linią zaprezentowano wartość GGN= 0,514 mmol/1,73 m²/24h

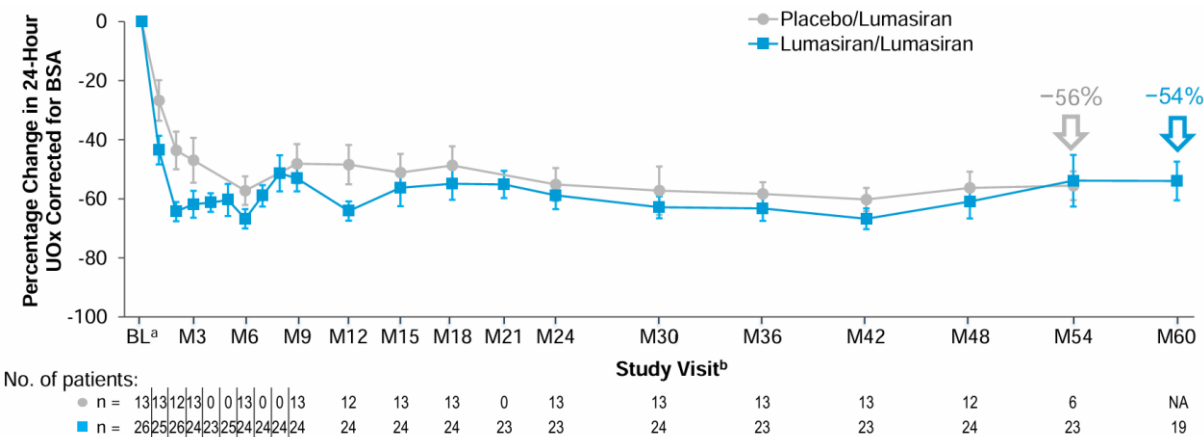
^a Wartość wyjściowa to mediana wszystkich prawidłowych 24-godzinnych ocen moczu zebranych przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (LUM lub ECM)

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

Źródło: ILLUMINATE-A (Saland 2024)

Rysunek 3.

Średnia procentowa zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu skorygowana o BSA względem wartości początkowych w czasie 60 mies.*



*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 ECM)

^b W miesiącu 60. grupa LUM/LUM otrzymywała leczenie LUM przez 60 miesięcy, a grupa ECM/LUM przez 54 miesiące

Źródło: ILLUMINATE-A (Saland 2025)

Dodatkowa analiza pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzona w podgrupach chorych wykazała wyższość LUM względem ECM niezależnie od charakterystyki chorych uwzględniającej m.in. wiek, płeć, rasę, początkowe stężenie szczawianów wydalanych

w dobowej zbiórce moczu, stopień zaburzeń czynności nerek, wcześniejsze stosowanie pirydoksyny czy początkową wartość eGFR. Dane przedstawiono w załączniku 11.4.1.

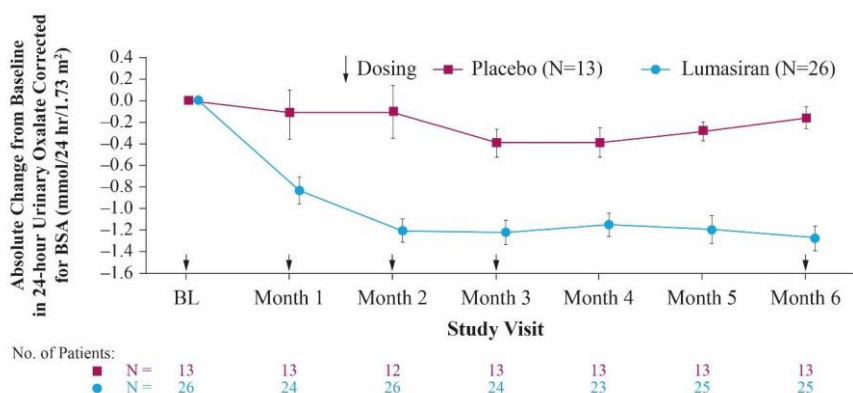
4.1.2. Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu

Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów wydalanych w dobowej zbiórce moczu stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *ILLUMINATE-A*. Zmniejszenie stężenia szczawianów wydalanych w dobowej zbiórce moczu obserwowane było już w 1. mies. terapii LUM. W 6. miesiącu w obydwu grupach obserwowano obniżenie się ww. parametru, przy czym poprawa w grupie LUM utrzymywała się na znacznie wyższym poziomie niż poprawa w grupie ECM, a różnica między grupami była istotna statystycznie (LSMD= -0,98 [95% CI: -1,18; -0,77], $p < 0,001$).

Dane przedstawiono na poniższym rysunku oraz w tabeli.

Rysunek 4.

Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu w czasie 6 mies.



Źródło: *ILLUMINATE-A* (Gerrelfs 2021)

Tabela 7.

Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu na podstawie badania *ILLUMINATE-A*

Badanie (publikacja)	OBS	LUM		ECM		LSMD (95%CI)	IS
		LSM** (95%CI)	N	LSM** (95%CI)	N		
Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu [mmol/1,73 m ² /24h]*							
ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021)	6 mies.	-1,24 (-1,37; -1,12)	26	-0,27 (-0,44; -0,10)	13	-0,98 (-1,18; -0,77)	TAK p<0,001

*pomiaru zostały skorygowane o BSA

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

Do 60. mies. w obydwu grupach obserwowano utrzymujące się obniżenie bezwzględnej wartości stężenia szczawianów wydalanych w dobowej zbiorce moczu. Po zmianie leczenia z ECM na LUM obserwowano dalszą poprawę.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu na podstawie badania ILLUMINATE-A

Badanie (publikacja)	OBS	LUM/LUM		ECM/LUM		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SEM)	N	Średnia (SEM)	N		
Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu [mmol/1,73 m²/24h]							
ILLUMINATE-A (PBAC 2025)	60 mies.	-1,13 (0,17)	26	-0,95 (0,25)	13	-0,18* (b/d)	n/t

*obliczone samodzielnie na podstawie średnich podanych przez autorów publikacji

4.1.3. Zmiana stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w dobowej zbiorce moczu

Procentowa zmiana stosunku stężenia szczawianów wydalanych w dobowej zbiorce moczu do kreatyniny stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu ILLUMINATE-A.

W 6. mies. okresu obserwacji zmiana stosunku stężenia szczawianów wydalanych w dobowej zbiorce moczu do kreatyniny wynosiła odpowiednio -62,5% w grupie LUM oraz -10,8% w grupie ECM, a różnica między grupami była statystycznie istotna – należy zauważyć, że poprawa względem wartości początkowych była ponad 6 razy większa w grupie badanej względem grupy kontrolnej.

Dane przedstawiono w tabeli oraz na rysunku poniżej (Rysunek 5).

Tabela 9.
Zmiana stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w dobowej zbiorce moczu na podstawie badania ILLUMINATE-A

Badanie (publikacja)	OBS	LUM		ECM		LSMD (95%CI)	IS
		LSM* (95%CI)	N	LSM* (95%CI)	N		
Zmiana stosunku stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu do kreatyniny [%]							
ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021)	6 mies.	-62,5^ (-70,7; -54,4)	26	-10,8 (-21,6; 0,0)	13	-51,8 (-64,3; -39,3)	TAK p<0,001

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

[^]wynik ten mierzony za pomocą średniej (SEM) wynosi -66,2 (2,8) dla N=26. W publikacji nie podano danych dotyczących wyniku w grupie ECM, a więc również różnicy między grupami oraz IS [Hulton 2022]

W przedłużonej fazie badania zaobserwowano utrzymywanie się poprawy stosunku stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu do kreatyniny względem wartości początkowych w grupie LUM/LUM (-62,9%), a także poprawę w grupie chorych otrzymujących LUM po wcześniejszym otrzymywaniu ECM (-54,3%).

Dane przedstawiono w tabeli oraz na rysunku poniżej (Rysunek 5).

Tabela 10.

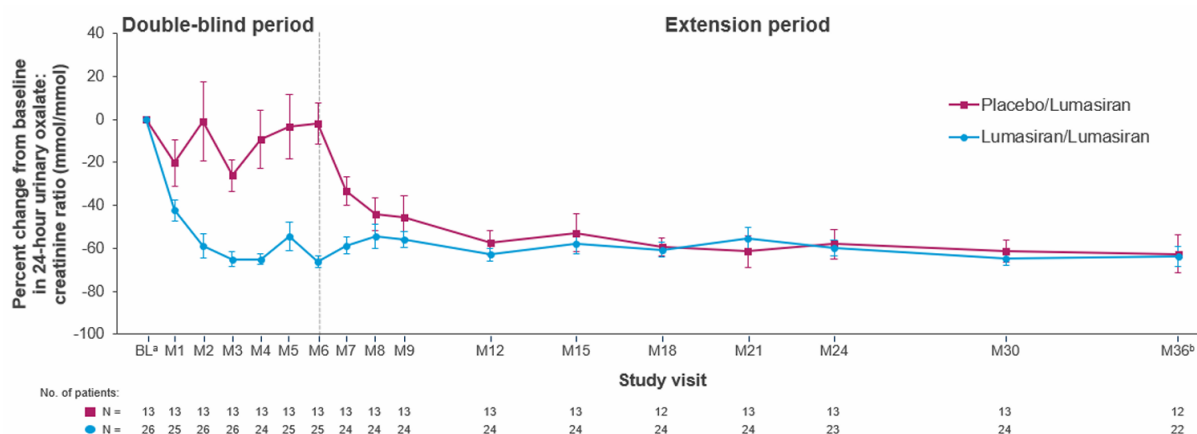
Zmiana stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w dobowej zbiorce moczu na podstawie badania *ILLUMINATE-A*

Badanie (publikacja)	OBS	LUM/LUM		ECM/LUM		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SEM)	N	Średnia (SEM)	N		
Zmiana stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w dobowej zbiorce moczu [%]							
ILLUMINATE-A (Hulton 2022)	12 mies.	-62,9 (3,1)	26	-54,3 (4,7)	13	-8,6* (b/d)	n/t
ILLUMINATE-A (Saland 2024)	36 mies.	-63,6 (4,7)	24	-62,6 (9,0)	13	-1,0* (b/d)	n/t
ILLUMINATE-A (PBAC 2025)	60 mies.	-55,74 (7,01)	26	-57,19 (10,55)	13	1,45* (b/d)	n/t

*obliczone samodzielnie na podstawie średnich podanych przez autorów publikacji

Rysunek 5.

Procentowa zmiana stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w dobowej zbiorce moczu w czasie 36 mies. względem wartości początkowych*



*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 ECM)

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

Źródło: *ILLUMINATE-A* (Saland 2024)

4.1.4. Zmiana stężenia szczawianów w osoczu

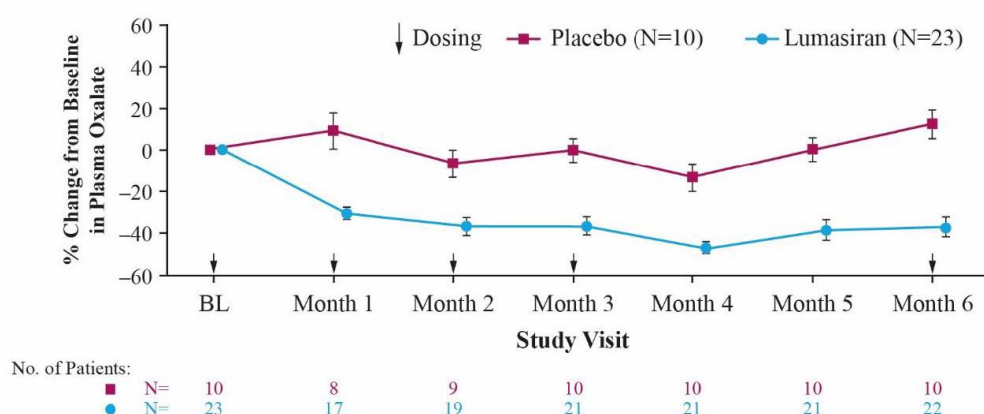
Procentowa zmiana stężenia szczawianów w osoczu w 6. mies. terapii stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *ILLUMINATE-A*. Zmniejszenie stężenia szczawianów w osoczu świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.

Zmniejszenie stężenia szczawianów w osoczu w 6 mies. leczenia względem wartości początkowych było znacząco wyższe w grupie LUM w porównaniu z grupą ECM. Różnica między grupami była istotna statystycznie (LSMD= -39,5 [95% CI: -50,1; -28,9], $p < 0,001$).

Dane przedstawiono na poniższym rysunku oraz w tabeli.

Rysunek 6.

Procentowa zmiana stężenia szczawianów w osoczu w czasie 6 mies. względem wartości początkowych



Źródło: *ILLUMINATE-A* (Gerrelfs 2021)

Tabela 11.

Zmiana stężenia szczawianów na podstawie badania *ILLUMINATE-A*

Badanie (publikacja)	OBS	LUM		ECM		LSMD (95%CI)	IS
		LSM* (95%CI)	N	LSM* (95%CI)	N		
Zmiana stężenia szczawianów w osoczu [%]							
ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021)	6 mies.	-39,8^ (-45,8; -33,8)	23	-0,3 (-9,1; 8,5)	10	-39,5 (-50,1; -28,9)	TAK p<0,001

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

[^]wynik ten mierzony za pomocą średniej (SEM) wynosi -36,9 (4,9) dla N=23. W publikacji nie podano danych dotyczących wyniku w grupie ECM, a więc również różnicy między grupami oraz IS [Hulton 2022]

W 24 mies. obserwacji w przypadku obydwu analizowanych grup odnotowano jeszcze wyższą redukcję stężenia szczawianów w osoczu (56,0% w grupie LUM/LUM oraz 61,2% w grupie

ECM/LUM) względem wartości początkowych, co świadczy o długoterminowej skuteczności interwencji badanej.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.

Zmiana stężenia szczawianów w osoczu na podstawie *ILLUMINATE-A*

Badanie (publikacja)	OBS	LUM/LUM		ECM/LUM		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SEM)	N	Średnia (SEM)	N		
Zmiana stężenia szczawianów w osoczu [%]							
ILLUMINATE-A (Hulton 2022)	12 mies.	-35,0 (6,1)	16**	-48,9 (5,1)	9**	-13,9* (b/d)	n/t
ILLUMINATE-A (Lieske 2022)	24 mies.	-56,0 (b/d)	b/d	-61,2 (b/d)	b/d	-5,2* (b/d)	n/t
ILLUMINATE-A (Saland 2024)	36 mies.	-36 (b/d)	24	-35 (b/d)	13	-1* (b/d)	n/t
ILLUMINATE-A (PBAC 2025)	60 mies.	-37,13 (6,19)	23	-49,8 (6,40)	10	12,67* (b/d)	n/t

*obliczone samodzielnie na podstawie średnich podanych przez autorów publikacji

**obejmuje chorych, którzy otrzymywali LUM i mieli początkową wartość stężenia szczawianów w osoczu wynoszącą $\leq 1,5$ dolnej granicy oznaczalności

4.1.5. Wartość stężenia szczawianów $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ oraz $\leq \text{GGN}$ w dobowej zbiórce moczu

Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *ILLUMINATE-A* stanowił również odsetek chorych z wartością stężenia szczawianów wydalanych w dobowej zbiórce moczu wynoszącą $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ oraz $\leq \text{GGN}$ w 6 mies. leczenia.

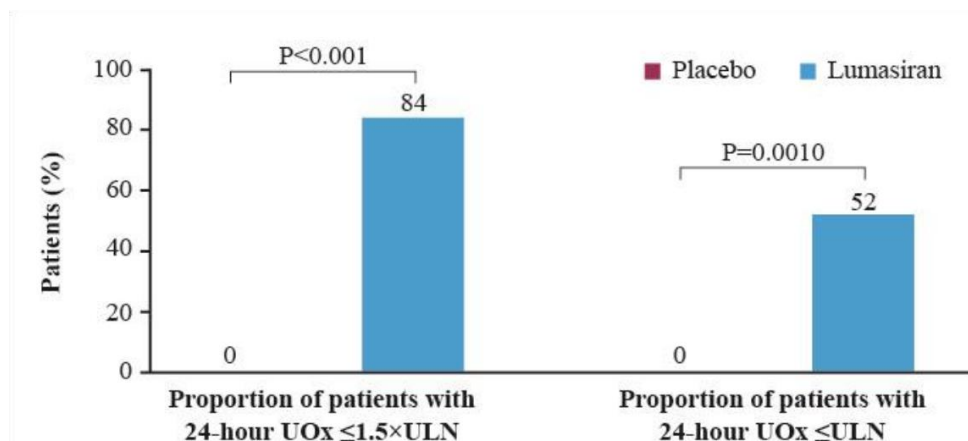
Wartość $\leq \text{GGN}$ odpowiada prawidłowemu stężeniu, natomiast $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ oznacza wartości zbliżone do prawidłowych. Zwiększenie liczby chorych z wartością stężenia szczawianów wydalanych w dobowej zbiórce moczu wynoszącą $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ oraz $\leq \text{GGN}$ wskazuje na skuteczność leczenia LUM i uznawane jest przez EMA za klinicznie istotny punkt końcowy [EMA EPAR 2020].

Należy zauważyć, że w 6. mies. obserwacji obserwowano wysokie odsetki chorych osiągających wartość stężenia szczawianów wydalanych w dobowej zbiórce moczu $\leq \text{GGN}$ i $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ w grupie chorych stosujących LUM, natomiast w grupie chorych otrzymujących ECM ww. punkty końcowe nie wystąpiły u żadnego chorego, co wskazuje na znaczną, istotną statystycznie przewagę interwencji badanej w porównaniu z ECM.

Dane przedstawiono na poniższym rysunku oraz w tabeli.

Rysunek 7.

Częstość występowania wartości stężenia szczawianów $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ oraz $\leq \text{GGN}$ w dobowej zbiórce moczu w czasie 6 mies.



Źródło: ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021)

Tabela 13.

Częstość występowania wartości stężenia szczawianów $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ oraz $\leq \text{GGN}$ w dobowej zbiórce moczu na podstawie badania ILLUMINATE-A

Badanie (publikacja)	OBS	LUM		ECM		RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)**	N	n (%)**	N			
Częstość występowania wartości stężenia szczawianów ≤1,5×GGN w dobowej zbiórce moczu*								
ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021)	6 mies.	21 (84,0)	25	0 (0,0)	13	84 (55; 94)	1 (1; 1)	TAK p<0,001
Częstość występowania wartości stężenia szczawianów ≤GGN w dobowej zbiórce moczu*								
ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021)	6 mies.	13 (52,0)	25	0 (0,0)	13	52 (23; 70)	1 (1; 1)	TAK p=0,001

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

**n (%) został obliczony samodzielnie na podstawie podanego w publikacji odsetka chorych

Dodatkowo zaobserwowano, że chorzy z niższą początkową wartością stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu ($\leq 1,70$ mmol/1,73 m²/24h) 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/1,73 m²/24h). Bliskie prawidłowym wartości stężenia szczawianów wydalanym w dobowej zbiórce moczu zaobserwowano u wszystkich chorych w grupie LUM z wyjściową wartością stężenia szczawianów $\leq 1,70$ mmol/1,73 m²/24h oraz u 10 z 14 (71,4%) chorych w grupie LUM z wyjściową wartością stężenia szczawianów $> 1,70$ mmol/1,73 m²/24h. W porównaniu z brakiem poprawy w zakresie omawianego PK w grupie ECM, wskazuje to na przewagę interwencji badanej.

Warto zaznaczyć, że u chorych z wyższą początkową wartością stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu odnotowano większą redukcję procentową tego wskaźnika.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.

Częstość występowania wartości stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu wynoszącej $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ oraz $\leq \text{GGN}$, stratyfikowanych według wyjściowej wartości stężenia szczawianów wydalanych w dobowej zbiórce moczu na podstawie badania *ILLUMINATE-A*

Badanie (publikacja)	Początkowa wartość stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu*	OBS	GGN** [mmol/1,73 m ² /24h]	LUM		ECM	
				n (%)	N	n (%)	N
<i>ILLUMINATE-A</i> (Gerrelfs 2021)	$\leq 1,70 \text{ mmol/1,73 m}^2/24\text{h}$	6 mies.	$\leq 1,5 \times \text{GGN}$	11 (100,0)	11	0 (0,0)	7
			$> 1,5 \times \text{GGN}$	0 (0,0)		7 (100,0)	
			$\leq \text{GGN}$	8 (72,7)	11	0 (0,0)	7
			$> \text{GGN}$	3 (27,3)		7 (100,0)	
	$> 1,70 \text{ mmol/1,73 m}^2/24\text{h}$	6 mies.	$\leq 1,5 \times \text{GGN}$	10 (71,4)	14	0 (0,0)	6
			$> 1,5 \times \text{GGN}$	4 (28,6)		6 (100,0)	
			$\leq \text{GGN}$	5 (35,7)	14	0 (0,0)	6
			$> \text{GGN}$	9 (64,3)		6 (100,0)	

*pomiar został skorygowany o BSA

**GGN = 0,514 mmol/1,73 m²/24h

Długoterminowe dane z badania *ILLUMINATE-A* wskazują, że w 12. mies. leczenia podobny odsetek chorych (87,5%) z grupy LUM osiągnął poprawę wartości $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ jak w przypadku 6. mies. leczenia (84,0%). Wskazuje to na utrzymywanie się odpowiedzi w zakresie tego punktu końcowego także w dłuższym okresie obserwacji.

Dodatkowo, w grupie ECM/LUM u 76,9% chorych zaobserwowano poprawę w zakresie wartości stężenia szczawianów wydalanych w dobowej zbiórce moczu wynoszącej $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ w 6. mies. od zmiany leczenia z ECM na LUM.

Dane z badania *ILLUMINATE-A* wskazują na utrzymywanie się stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu w zakresie wartości wynoszących $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ u podobnego odsetka chorych również w dłuższym okresie obserwacji. Począwszy od 2 miesiąca terapii LUM, u $\geq 50\%$ chorych przez cały okres obserwacji obserwowano stężenie szczawianów wynoszące $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ w dobowej zbiórce moczu.

Dane przedstawiono na rysunku oraz w tabeli poniżej.

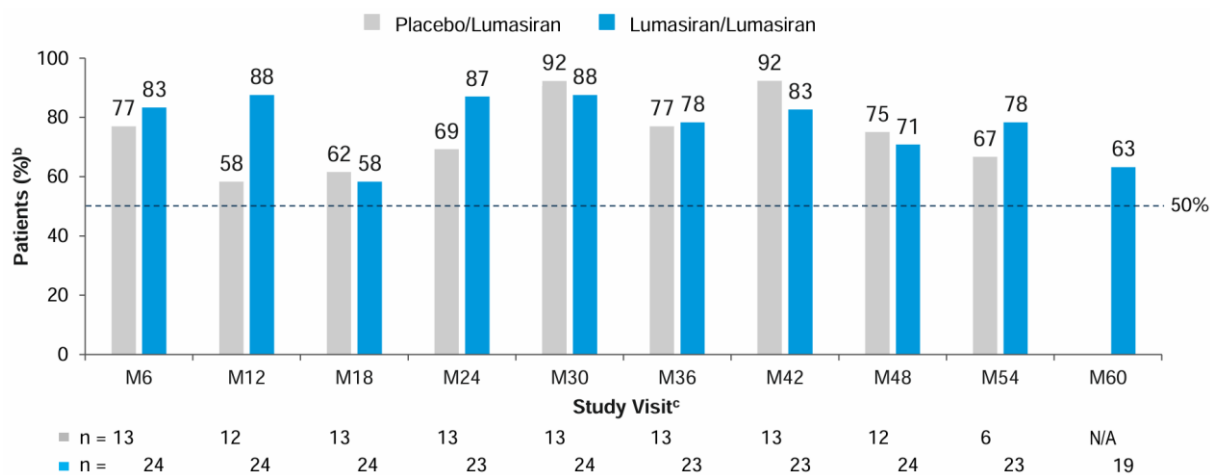
Tabela 15.

Częstość występowania wartości stężenia szczawianów $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ w dobowej zbiórce moczu na podstawie badania *ILLUMINATE-A*

Badanie (publikacja)	OBS	LUM/LUM		ECM/LUM	
		n (%)	N	n (%)	N
Częstość występowania wartości stężenia szczawianów $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ w dobowej zbiórce moczu					
<i>ILLUMINATE-A</i> (Hulton 2022, Saland 2025)	12 mies.	21 (87,5)	24	10 (76,9)	13
<i>ILLUMINATE-A</i> (Saland 2024)	36 mies.	16 (76,2)	21	11 (91,7)	12
<i>ILLUMINATE-A</i> (Saland 2025)	60 mies.	12 (63,2)	19	4 (66,7)	6

Rysunek 8.

Częstość występowania wartości stężenia szczawianów $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ w dobowej zbiórce moczu w czasie 60 mies.



GGN= 0,514 mmol/1,73 m²/24h (1 mmol/1,73 m²/24h= 90 mg/1,73 m²/24h)

^a nie przedstawiono danych dla 60. mies. obserwacji dla grupy PLC (ECM)/LUM w związku z tym, że chorzy otrzymali 54 miesiące terapii LUM, a na wykresie wizyta oznacza czas od 1 dawki LUM

Źródło: *ILLUMINATE-A* (Saland 2025)

4.1.6. Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu

Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu w 6 mies. stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *ILLUMINATE-A*. W 6. mies. terapii odnotowano istotnie statystycznie większą redukcję stężenia szczawianów w osoczu względem wartości początkowych w grupie LUM w porównaniu z grupą ECM, gdzie raportowano wzrost stężenia omawianego parametru (odpowiednio o 7,5 $\mu\text{mol/l}$ i 1,3 $\mu\text{mol/l}$).

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.

Bezwzględna średnia zmiana stężenia szczawianów w osoczu na podstawie badania ILLUMINATE-A

Badanie (publikacja)	OBS	LUM		ECM		LSMD (95%CI)	IS
		LSM* (95%CI)	N	LSM* (95%CI)	N		
Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu [μmol/l]							
ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021)	6 mies.	-7,5 (-9,0; -5,9)	23	1,3 (-1,0; 3,5)	10	-8,7 (-11,5; -6,0)	TAK p<0,001

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

Dane z fazy EP badania ILLUMINATE-A wskazują na trwałe utrzymywanie się redukcji stężenia szczawianów w osoczu do 60 miesiąca w grupie LUM/LUM. W ramieniu kontrolnym, po zmianie leczenia na LUM stężenie szczawianów było zbliżone do wartości odnotowanych po pierwszych sześciu miesiącach leczenia LUM w fazie DB.

Do 60. mies. w obydwu grupach obserwowano utrzymujące się obniżenie bezwzględnej wartości stężenia szczawianów w osoczu względem wartości początkowej. Po zmianie leczenia z ECM na LUM obserwowano dalszą poprawę.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17.

Bezwzględna średnia zmiana stężenia szczawianów w osoczu na podstawie badania ILLUMINATE-A

Badanie (publikacja)	OBS	LUM/LUM		ECM/LUM		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SEM)	N	Średnia (SEM)	N		
Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu [μmol/l]							
ILLUMINATE-A (PBAC 2025)	60 mies.	-7,25 (1,73)	23	-9,71 (3,06)	10	-2,46* (b/d)	n/t

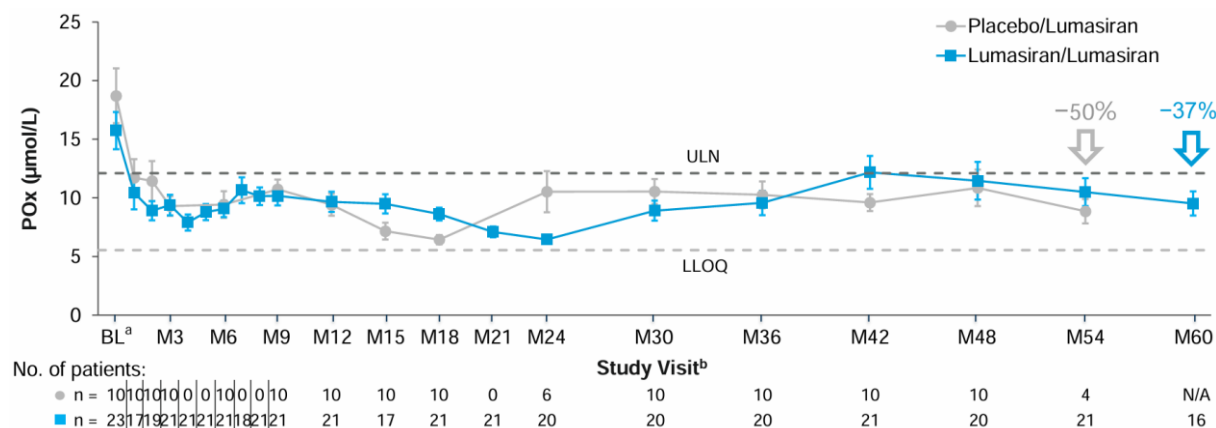
*obliczone samodzielnie na podstawie średnich podanych przez autorów publikacji

W 60. mies. terapii w grupie LUM/LUM stężenie szczawianów w osoczu uległo redukcji o 37%, natomiast w 54. mies. terapii w grupie ECM/LUM stężenie szczawianów w osoczu uległo redukcji o 50%.

Wartość stężenia szczawianów w osoczu w czasie 60 miesięcy zaprezentowano poniżej.

Rysunek 9.

Średnie stężenie szczawianów w osoczu w czasie 60 mies.*



*Wyniki przedstawiono jako średnia (SEM)

Dla LUM/LUM wartość początkową zdefiniowano jako średnią wszystkich dostępnych pomiarów wykonanych przed datą i godziną podania pierwszej dawki LUM. Dla ECM/LUM wartość początkową zdefiniowano jako średnią dwóch ostatnich (niebrakujących) pomiarów wykonanych przed datą i godziną podania pierwszej dawki LUM.

Ciemnoszara pozioma linia przerywana przedstawia GGN dla szczawianu w osoczu, wynoszącą 12,11 $\mu\text{mol/l}$. Jasnoszara pozioma linia przerywana przedstawia dolną granicę oznaczalności (LLOQ) testu POx, wynoszącą 5,55 $\mu\text{mol/l}$. Wartościom poniżej LLOQ przypisano wartość 5,55 $\mu\text{mol/l}$

Źródło: ILLUMINATE-A (Saland 2025)

4.1.7. Wartość współczynnika eGFR

Drugorzędowym punktem końcowym w badaniu ILLUMINATE-A była wartość współczynnika eGFR. Zgodnie z protokołem badania ILLUMINATE-A analizowany punkt końcowy nie był testowany hierarchicznie, ze względu na oczekiwaną stabilizację wyniku eGFR – przedstawione wyniki świadczą więc o osiągnięciu efektu terapeutycznego zgodnego z założonym na początku badania.

Warto zaznaczyć, że 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 ECM/LUM – oscylowała wokół progowego wyniku eGFR uznanego za prawidłowy, tj. $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Ogólnie, w analizie obejmującej chorych leczonych wyłącznie LUM, średni roczny wskaźnik zmiany eGFR po 60 miesiącach był minimalny i wynosił $-0,6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [Saland 2024, ab Saland 2024, Saland 2025].

Wartość eGFR w czasie 36 mies. trwania badania przedstawiono na poniższym rysunku.

Długoterminowe dane z badania *ILLUMINATE-A* wskazują na dalsze zmniejszanie wartości wskaźnika zdarzeń związanych ze złogami w układzie moczowym w fazie przedłużenia leczenia w obydwu analizowanych grupach.

W analizie końcowej (60 mies. okresu obserwacji) wartości wskaźnika zdarzeń związanych ze złogami w układzie moczowym wyniosły 0,47 PY w grupie LUM/LUM i 0,54 PY w grupie ECM/LUM. Co istotne, w ostatnich 6 miesiącach terapii (54.-60. mies.) wskaźniki wyniosły 0,09 PY w grupie LUM/LUM i 0 PY w grupie ECM/LUM [ab Saland 2024].

Dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 18.

Wskaźnik częstości występowania zdarzeń związanych ze złogami w układzie moczowym wyrażony w pacjentolatach na podstawie badania *ILLUMINATE-A*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Pacjentolata* (95% CI)	N
LUM				
ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021)	12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu	Zdarzenia związane ze złoгами w układzie moczowym	3,19 (2,57; 3,96)	26
	Badanie przesiewowe (≤60 dni)		2,70 (1,41; 5,19)	
	Okres leczenia (do 6 mies.)		1,09 (0,63; 1,87)	
LUM/LUM				
ILLUMINATE-A (Saland 2024)	Okres leczenia^: >6 mies. do 12. mies. (12 mies. obserwacji)	Zdarzenia związane ze złoгами w układzie moczowym	0,87 (0,47; 1,62)	24
	Okres leczenia^: >18 mies. do 24. mies. (24 mies. obserwacji)		0,63 (0,30; 1 33)	
	Okres leczenia^: >30 mies. do 36. mies. (36 mies. obserwacji)		0,46 (0,19; 1,11)	
ILLUMINATE-A (Saland 2025)	Okres leczenia^: >54 mies. do 60. mies. (60 mies. obserwacji)		0,09 (0,01; 0,63)	25
ECM				
ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021)	12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu	Zdarzenia związane ze złoгами w układzie moczowym	0,54 (0,26; 1,13)	13
	Badanie przesiewowe (≤60 dni)		0,00 (0,00; 2,15)	
	Okres leczenia (do 6 mies.)		0,66 (0,25; 1,76)	
ECM/LUM				
ILLUMINATE-A (Saland 2024)	Okres leczenia^: >dzień 1. do 6. mies. (12 mies. obserwacji)	Zdarzenia związane ze złoгами w układzie moczowym	0,16 (0,02; 1,17)	13
	Okres leczenia^: >12 mies. do 18. mies. (24 mies. obserwacji)		0,17 (0,02; 1,20)	
	Okres leczenia^: >24 mies. do 30. mies. (36 mies. obserwacji)		0,35 (0,09; 1,42)	
ILLUMINATE-A (Saland 2025)	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

Tabela 19.

Częstość występowania zdarzeń związanych ze złogami w układzie moczowym na podstawie badania ILLUMINATE-A

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	n (%)	N
LUM				
ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021)	12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu; całkowity okres obserwacji: 26,0 lata	Chorzy z ≥1 zdarzeniem związanym ze złoгами w układzie moczowym od początku badania	11 (42,3)	26
	Badanie przesiewowe (≤60 dni); całkowity okres obserwacji: 3,3 lata		5 (19,2)	
	Okres leczenia (do 6 mies.); całkowity okres obserwacji: 12,0 lata		5 (19,2)	
LUM/LUM				
ILLUMINATE-A (Saland 2024)	Okres leczenia^: >6 mies. do 12. mies. (12 mies. obserwacji)	Chorzy z ≥1 zdarzeniem związanym ze złoгами w układzie moczowym od początku badania	7 (29,2)	24
	Okres leczenia^: >18 mies. do 24. mies. (24 mies. obserwacji)		5 (20,8)	
	Okres leczenia^: >30 mies. do 36. mies. (36 mies. obserwacji)		3 (12,5)	
ILLUMINATE-A (Saland 2025)	Okres leczenia^: >54 mies. do 60. mies. (60 mies. obserwacji)		1 (4,2)	
ECM				
ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021)	12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu; całkowity okres obserwacji: 13,0 lata	Chorzy z ≥1 zdarzeniem związanym ze złoгами w układzie moczowym od początku badania	4 (30,8)	13
	Badanie przesiewowe (≤60 dni); całkowity okres obserwacji: 1,7 lata		0 (0,0)	
	Okres leczenia (do 6 mies.); całkowity okres obserwacji: 6,1 lata		2 (15,4)	
ECM/LUM				
ILLUMINATE-A (Saland 2024)	Okres leczenia^: >dzień 1. do 6. mies. (12 mies. obserwacji)	Chorzy z ≥1 zdarzeniem związanym ze złoгами w układzie moczowym od początku badania	1 (7,7)	13
	Okres leczenia^: >12 mies. do 18. mies. (24 mies. obserwacji)		1 (7,7)	
	Okres leczenia^: >24 mies. do 30. mies. (36 mies. obserwacji)		1 (7,7)	
ILLUMINATE-A (Saland 2025)	Okres leczenia^: >48.mies. do 54. mies. (60 mies. obserwacji)		2 (15,4)	

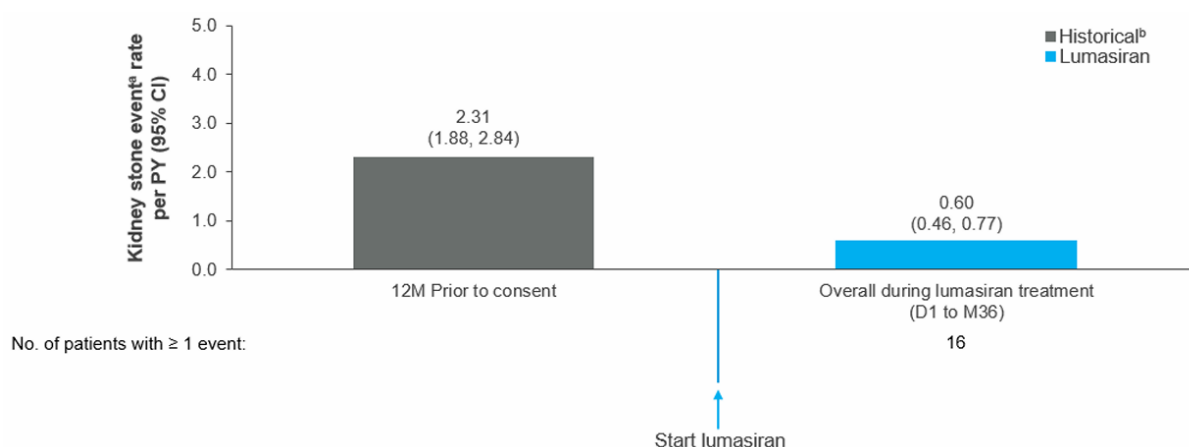
[^]okres leczenia oznacza miesiące, w których podawano LUM, w nawiasie podano okres obserwacji od momentu rozpoczęcia udziału w badaniu

Analiza obejmująca wszystkich chorych leczonych LUM wykazała, że wskaźnik zdarzeń w postaci złożeń w układzie moczowym w czasie 36 mies. leczenia osiągnął wartość 0,60 PY, co stanowi blisko 4-krotną redukcję względem danych zebranych w czasie 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu (2,31 PY) [ILLUMINATE-A (Saland 2025)].

Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 11.

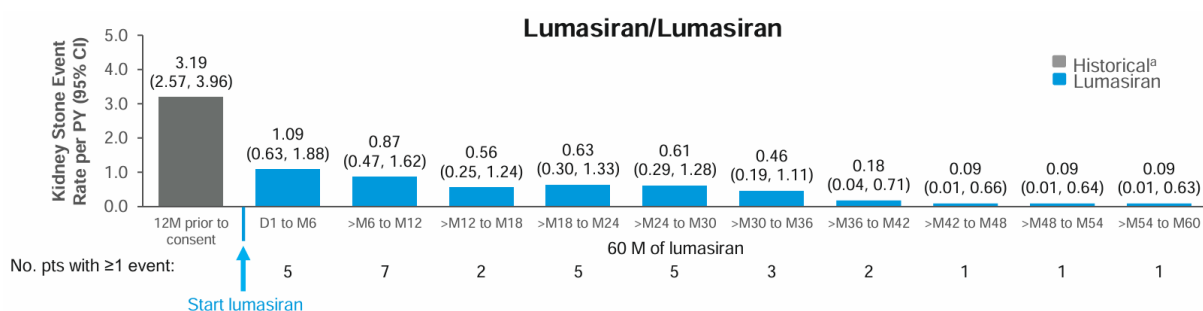
Wskaźnik zdarzeń związanych ze złoгами w układzie moczowym w grupie obejmującej wszystkich chorych leczonych LUM



Źródło: ILLUMINATE-A (Saland 2024)

Rysunek 12.

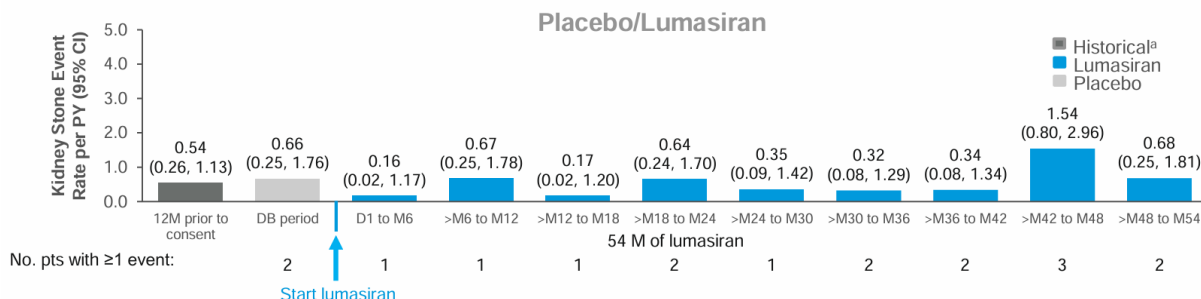
Wskaźnik zdarzeń związanych ze złoгами w układzie moczowym w grupie obejmującej wszystkich chorych leczonych LUM w czasie 60 mies. obserwacji w grupie LUM/LUM



Źródło: ILLUMINATE-A (Saland 2025)

Rysunek 13.

Wskaźnik zdarzeń związanych ze złoгами w układzie moczowym w grupie obejmującej wszystkich chorych leczonych LUM w czasie 60 mies. obserwacji w grupie ECM/LUM



Źródło: ILLUMINATE-A (Saland 2025)

4.1.9. Występowanie nefrokalcynozy

W ramach eksploracyjnych punktów końcowych analizowano także zmianę stopnia nasilenia oraz występowania nefrokalcynozy.

W 6. mies. terapii poprawę stopnia nasilenia nefrokalcynozy zaobserwowano łącznie u 3 spośród 22 (13,7%) chorych z grupy LUM, w tym u 1 (4,5%) chorego nastąpiła obustronna poprawa, natomiast u 2 (9,1%) chorych osiągnięto poprawę jednostronną. W grupie ECM w 6. mies. obserwacji u żadnego chorego nie raportowano poprawy stopnia nasilenia nefrokalcynozy, natomiast u 1 (8,3%) chorego zaobserwowano jednostronne pogorszenie jej nasilenia. Należy zauważyć, że u żadnego chorego z grupy LUM nie raportowano pogorszenia nefrokalcynozy w 6. mies. okresu obserwacji, co wskazuje na przewagę interwencji badanej w porównaniu do ECM.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20.

Częstość występowania zmiany nasilenia stopnia nefrokalcynozy w badaniu ILLUMINATE-A

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	LUM		ECM	
			n (%)	N	n (%)	N
ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021)	Poprawa obustronna	6 mies.	1* (4,5)	22 [^]	0 (0,0)	12 [^]
	Poprawa jednostronna		2** (9,1)		0 (0,0)	
	Pogorszenie jednostronne		0 (0,0)		1*** (8,3)	
	Brak zmian		19 (86,4)		11 (91,7)	

*u jednego chorego nastąpiła poprawa o 2 stopnie w jednej nerce (ze stopnia 2 do 0) oraz poprawa o 1 stopień w drugiej nerce (ze stopnia 2 do 1)

**u dwóch chorych nastąpiła poprawa o 1 stopień w jednej nerce (ze stopnia 2 do 1 u pierwszego chorego oraz ze stopnia 1 do 0 u drugiego chorego)

***u jednego chorego nastąpiło pogorszenie o 1 stopień (ze stopnia 1 do 2)

^chorzy z nefrokalcynozą na początku badania

W 12. mies. badania w grupie LUM/LUM – u 11 spośród 24 (45,8%) chorych zaobserwowano poprawę w zakresie nefrokalcynozy, w tym u 8 (33,3%) chorych obustronną, natomiast u 3 (12,5%) chorych jednostronną poprawę. W grupie ECM/LUM poprawę w zakresie stopnia nasilenia nefrokalcynozy w 12. mies. raportowano u 1 (8,3%) spośród 12 chorych i stanowiła ją poprawa jednostronna. Stopień nasilenia nefrokalcynozy nie zmienił się u 9 (75,0%) spośród 12 chorych w tej grupie w 12. mies. obserwacji¹¹. Pogorszenie się stopnia nasilenia nefrokalcynozy zaobserwowano u podobnego odsetka chorych w grupie LUM/LUM oraz ECM/LUM w 12. mies. badania – raportowano je u 3 (12,5%) spośród 24 chorych (w tym u 1 chorego nastąpiło pogorszenie dwustronne, a u 2 chorych jednostronne) w grupie LUM/LUM oraz u 1 (8,3%) spośród 12 chorych w grupie ECM/LUM (pogorszenie jednostronne). W analizie przeprowadzonej w podziale na chorych w wieku <18 lat oraz ≥18 lat zaobserwowano występowanie poprawy oraz brak zmiany w zakresie stopnia nasilenia nefrokalcynozy u podobnego odsetka chorych zarówno w 6. mies. jak i 12 mies. leczenia. Szczegóły przedstawiono w załączniku 11.4.1.

Dane długookresowe potwierdzają, że w 60. miesiącu okresu obserwacji (60 mies. i 54 mies. terapii LUM odpowiednio w grupie LUM/LUM i ECM/LUM) stopień nasilenia nefrokalcynozy u większości chorych ulegał poprawie:

- stan stabilny zgłoszono u 7% chorych w grupie LUM/LUM;
- poprawę zgłoszono u 80% chorych zarówno w grupie LUM/LUM, jak i ECM/LUM;
- pogorszenie lub zmianę nieokreśloną zgłoszono u 13% i 20% chorych odpowiednio w grupie LUM/LUM i ECM/LUM.

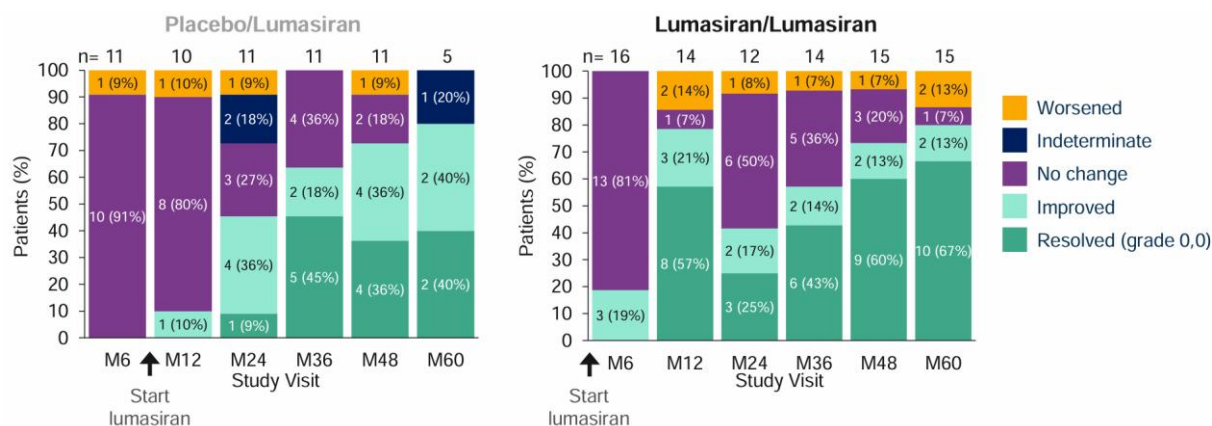
Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

¹¹W publikacji podano również informację, że, spośród wszystkich chorych z nefrokalcynozą i ważnymi wynikami USG poprawę stopnia nasilenia nefrokalcynozy raportowano w 6. i 12. mies. odpowiednio u 14,8% (4 z 27) i 78,6% (11 z 14) chorych. Spośród wszystkich chorych z ważnymi wynikami USG, u których nie stwierdzono nefrokalcynozy na początku badania, u 100% (7 z 7) chorych w dalszym ciągu ww. objaw nie występował w 6 mies. leczenia, u 25% (1 z 4) chorych rozpoznano nefrokalcynozę w 12 mies. leczenia oraz u 75% (3 z 4) chorych nie zaobserwowano zmian w stopniu nasilenia nefrokalcynozy w 12. mies. badania. Należy podkreślić, że do badania zrandomizowano odpowiednio 26 i 13 chorych, w publikacji nie umieszczono informacji skąd wynika różnica w podanej liczbie chorych z ważnymi wynikami USG oraz nefrokalcynozą/brakiem nefrokalcynozy [Hulton 2022]

Tabela 21.
Zmiana stopnia nasilenia nefrokalcynozy

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Kierunek zmian	LUM/LUM		ECM/LUM	
				n (%)	N	n (%)	N
Częstość zmiany stopnia nasilenia nefrokalcynozy							
ILLUMINATE-A (Saland 2024)	36 mies.	Chorzy ogółem	Poprawa	1 (5,6)	18	2 (18,2)	11
			Poprawa – całkowite ustąpienie zmian	6 (33,3)		4 (36,4)	
			Stan stabilny	9 (50,0)		4 (36,4)	
			Pogorszenie	2 (11,1)		1 (9,1)	
		Chorzy z nefrokalcynozą na początku badania	Poprawa	1 (7,7)	13	2 (20,0)	10
			Poprawa – całkowite ustąpienie zmian	6 (46,2)		4 (40,0)	
			Stan stabilny	5 (38,5)		4 (40,0)	
			Pogorszenie	1 (7,7)		0 (0,0)	
ILLUMINATE-A (Saland 2025)	60 mies.	Chorzy ogółem	Całkowite ustąpienie zmian	10 (66,7)	15	2 (40,0)	5
			Poprawa	2 (13,3)		2 (40,0)	
			Stan stabilny	1 (7,7)		0 (0,0)	
			Nieokreślono	0 (0,0)		1 (20,0)	
			Pogorszenie	2 (13,3)		0 (0,0)	

Rysunek 14.
Częstość zmiany stopnia nasilenia nefrokalcynozy w badaniu ILLUMINATE-A



Analiza post hoc

Wynik nieokreślony oznacza poprawę w jednej nerce i pogorszenie w drugiej

Źródło: ILLUMINATE-A (Saland 2025)

4.1.1. Jakość życia

Do oceny ogólnej jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) zgłaszanej przez chorych zastosowano wizualną skalę analogową EQ-5D (VAS), przy czym wyższe wyniki oznaczały lepszą jakość życia (QoL). Średnia zmiana wynosiła 3,8 w grupie leczonej LUM oraz

-2,0 w grupie ECM w okresie do 6. miesiąca. W okresie przedłużonym średnia zmiana wynosiła 6,3 w grupie LUM/LUM oraz 10,5 w grupie ECM/LUM w okresie do 54. miesiąca [PBAC 2025].

Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 22.
Ocena jakości życia chorych w badaniu *ILLUMINATE-A*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Grupa	Średnia (SD)	N*
Zmiana wyniku w skali EQ-5D VAS					
<i>ILLUMINATE-A</i> (PBAC 2025)	6 mies.	Chorzy ogółem	LUM	3,8 (18,2)	22
			ECM	-2,0 (8,9)	6
	54 mies.		LUM/LUM	6,3 (13,5)	22
			ECM/LUM	10,5 (12,1)	6

*Liczba chorych w punktach czasowych: 6 miesięcy, 54 miesiące (ECM/LUM) i 60 miesięcy (LUM/LUM), zgodnie z raportem z badania klinicznego *ILLUMINATE-A*

Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) była również oceniana za pomocą Kwestionariusza Jakości Życia w Chorobach Nerek – 36 (KDQOL-36) u uczestników w wieku ≥ 18 lat oraz za pomocą Inwentarza Jakości Życia związanego ze Zdrowiem Dzieci (PedsQL) u uczestników w wieku < 18 lat. Wyższe wyniki oznaczały lepszy stan jakości życia. W dokumentacji wskazano, że w 6-miesięcznym okresie podwójnie zaślepionym nie oczekiwano klinicznie istotnych różnic między grupami leczenia. W okresie przedłużonym obie grupy wykazywały tendencję do poprawy wyników oraz utrzymania jakości życia, mierzonej za pomocą fizycznych i psychicznych komponentów 12-elementowego skróconego kwestionariusza (SF-12) wchodzącego w skład narzędzia KDQOL-36 [PBAC 2025].

4.2. Ocena skuteczności LUM na podstawie badania *ILLUMINATE-B*

Ocena skuteczności lumazyranu (LUM) w leczeniu chorych w wieku <6. r.ż. z pierwotną hiperoksalurią typu 1 (PH1) została przeprowadzona na podstawie wyników jednoramiennego badania *ILLUMINATE-B*.

W ramach badania chorych podzielono na kohorty zależnie od masy ciała. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.
Podział chorych na kohorty wraz z przypisanym schematem dawkowania

Masa ciała	Dawka nasycająca	Dawka podtrzymująca (rozpoczęcie 1 miesiąc po ostatniej dawce nasycającej)
<10 kg	6 mg/kg m.c. co miesiąc przez 3 kolejne miesiące	3 mg/kg m.c. co miesiąc do końca trwania badania
10 kg do <20 kg	6 mg/kg m.c. co miesiąc przez 3 kolejne miesiące	6 mg/kg m.c. co 3 miesiące do końca trwania badania
>20 kg	3 mg/kg m.c. co miesiąc przez 3 kolejne miesiące	3 mg/kg m.c. co 3 miesiące do końca trwania badania

Źródło: Sas 2022, Hayes 2023

Zgodnie z podejściem autorów publikacji, analiza skuteczności została przedstawiona dla chorych ogółem oraz w przypadkach, w których było to możliwe, także w podziale na kohorty.

W badaniu *ILLUMINATE-B* wyniki przedstawiono dla następujących dat odcięcia danych:

- 30 czerwca 2020 r. (publikacja Sas 2022) – okres obserwacji 6 miesięcy;
- 3 lutego 2021 r. (publikacja Hayes 2023) – okres obserwacji 12 miesięcy;
- 29 kwietnia 2022 r. (publikacja Frishberg 2024) – okres obserwacji 30 miesięcy.

Oceny skuteczności LUM dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

1. pierwszorzędowych:

- zmiana stosunku stężenia szczawianów w moczu (UOx) do kreatyniny (UOx:Cr) w przygodnej próbce moczu w 6. mies. obs.;

2. drugorzędowych:

- bezwzględna zmiana stosunku UOx:Cr;
- wartość stosunku UOx:Cr wynosząca $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ oraz $\leq \text{GGN}$;

- zmiana stężenia szczawianów w osoczu;
- bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu;
- zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu;
- bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu;
- zmiana współczynnika eGFR;

3. eksploracyjnych:

- występowanie złogów w układzie moczowym;
- występowanie nefrokalcynozy.

W poniższych podrozdziałach zamieszczono szczegółowe wyniki. Dodatkowe wyniki zaprezentowano w załączniku 11.4.2.

4.2.1. Zmiana stosunku stężenia szczawianów w moczu (UOx) do kreatyniny (UOx:Cr)

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *ILLUMINATE-B* stanowiła zmiana procentowa stosunku stężenia szczawianów w moczu (UOx) do kreatyniny (UOx:Cr) w przygodnej próbce moczu w 6. mies. leczenia względem wartości początkowych. Ujemna zmiana względem wartości początkowych oznacza poprawę PH1.

W 6. mies. terapii procentowa zmiana stosunku UOx:Cr wyniosła -71,7%, natomiast w 12. mies. terapii -71,9%, co wskazuje na wysoką skuteczność interwencji badanej. Uzyskane efekty zdrowotne utrzymywały się do 30 miesięcy (UOx:Cr wyniosła -75,8%), co potwierdza długoterminową skuteczność terapii.

Należy podkreślić, że redukcję wartości stosunku UOx:Cr obserwowano już od pierwszego miesiąca terapii, a tendencja ta była trwała i utrzymywała się do końca okresu obserwacji niezależnie od wieku chorych oraz ich masy ciała – średnia redukcja UOx:Cr w 6. mies. terapii względem wartości początkowych wyniosła 84% w przypadku chorych o masie ciała <10 kg, 69% dla chorych o masie ciała od 10 do <20 kg oraz 70% dla chorych o masie ciała ≥20 kg. Szybkie i trwałe zmniejszenie UOx:Cr względem wartości początkowych raportowane

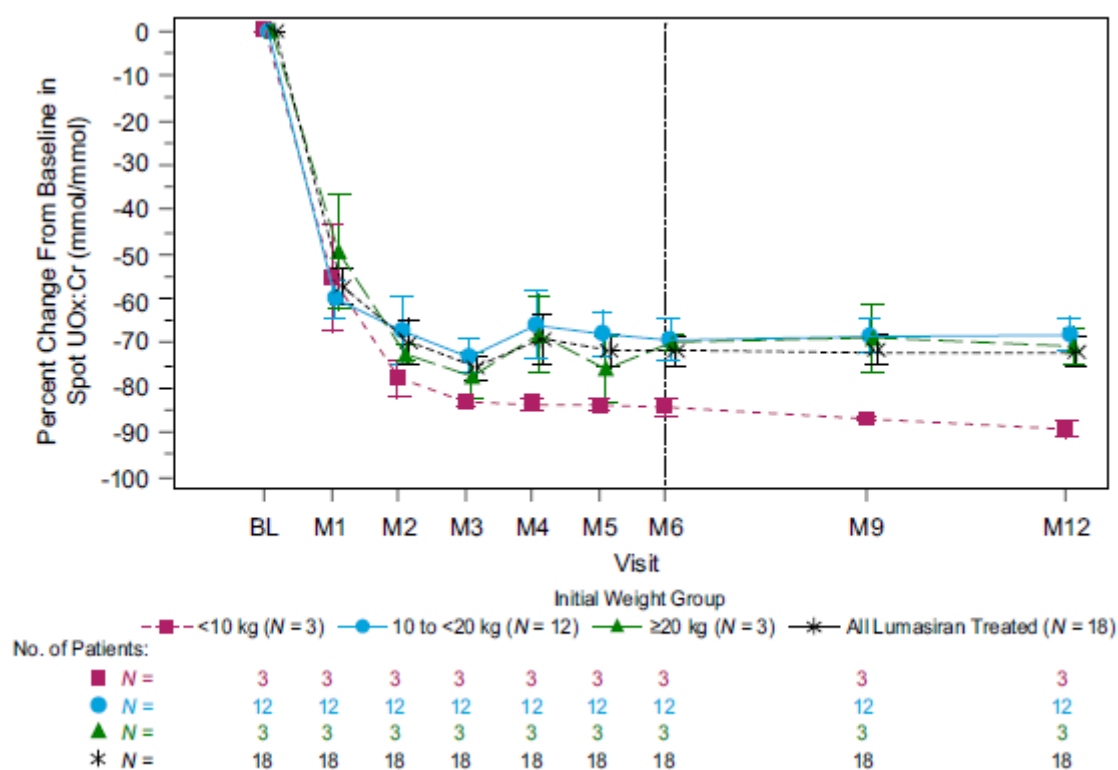
w miesiącu 6. zostało utrzymane do miesiąca 12. we wszystkich podgrupach chorych wyodrębnionych na podstawie masy ciała¹².

Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości oceniano także średnią zmianę wskaźnika UOx:Cr do zależnej od wieku GGN w 6. mies. leczenia względem wartości początkowych, odzwierciedlającą związany z wiekiem spadek stężenia szczawianów w moczu u niemowląt i małych dzieci. Wyniki analizy wrażliwości były zgodne z wynikami analizy pierwotnej. Autorzy publikacji wskazali ponad to, że procentowa zmiana stosunku UOx:Cr w dobowej zbiórce moczu także potwierdziła wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego.

Dane szczegółowe przedstawiono na rysunku oraz w poniższych tabelach.

Rysunek 15.

Średnia procentowa zmiana stosunku UOx:Cr względem wartości początkowych ogółem oraz w podziale na grupy chorych wyodrębnionych ze względu na masę ciała w czasie 12. mies. leczenia na podstawie badania ILLUMINATE-B



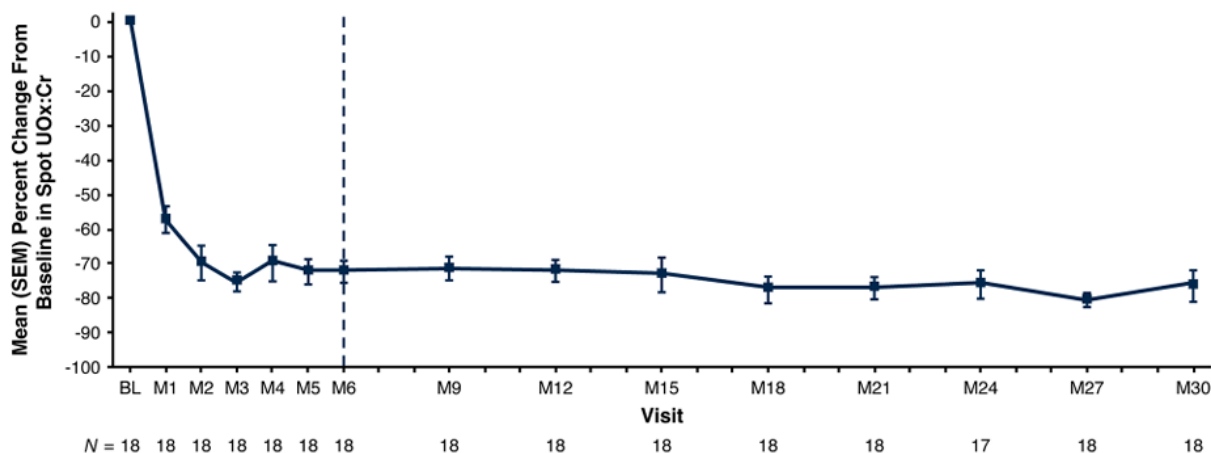
Średnia (SEM)

Źródło: ILLUMINATE-B (Hayes 2023)

¹² Zgodnie z informacją podaną przez autorów badania, analiza w podgrupach chorych wyodrębnionych na podstawie masy ciała została przeprowadzona w celu lepszego zrozumienia osiągniętego efektu terapeutycznego

Rysunek 16.

Średnia procentowa zmiana stosunku UOx:Cr względem wartości początkowych w czasie 30. mies. leczenia na podstawie badania *ILLUMINATE-B*



Wartość początkowa (BL) reprezentuje średnią ze wszystkich ocen zebranych przed podaniem pierwszej dawki LUM, koniec okresu analizy pierwotnej jest oznaczony pionową przerywaną linią

Źródło: *ILLUMINATE-B* (Frishberg 2024)

Tabela 24.

Procentowa zmiana stosunku UOx:Cr względem wartości początkowych na podstawie badania *ILLUMINATE-B*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Parametr	LUM	
				Wartość	N
<i>ILLUMINATE-B</i> (Sas 2022)	6 mies.	Zmiana stosunku UOx:Cr w przygodnej zbiórce moczu [%]	LSM (SEM)	-72,0 (2,7)*	18
<i>ILLUMINATE-B</i> (Hayes 2023)			Średnia (SEM)	-71,7 (3,4)	
<i>ILLUMINATE-B</i> (Hayes 2023)				-71,9 (3,2)	
<i>ILLUMINATE-B</i> (Frishberg 2024)				-75,8 (4,5)	
<i>ILLUMINATE-B</i> (Sas 2022)	6 mies.	Zmiana stosunku UOx:Cr w dobowej zbiórce moczu [%]	Średnia (SD)	-69,0 (6,6)	N=3**

*średnia z miesięcy 3-6; 95% CI: -77,5; -66,4

**średnia od wartości początkowej do 6. miesiąca

4.2.1.1. Bezwzględna zmiana stosunku UOx:Cr

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano bezwzględną zmianę stosunku stężenia szczawianów w moczu do kreatyniny w przygodnej próbce moczu. Redukcja wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę PH1.

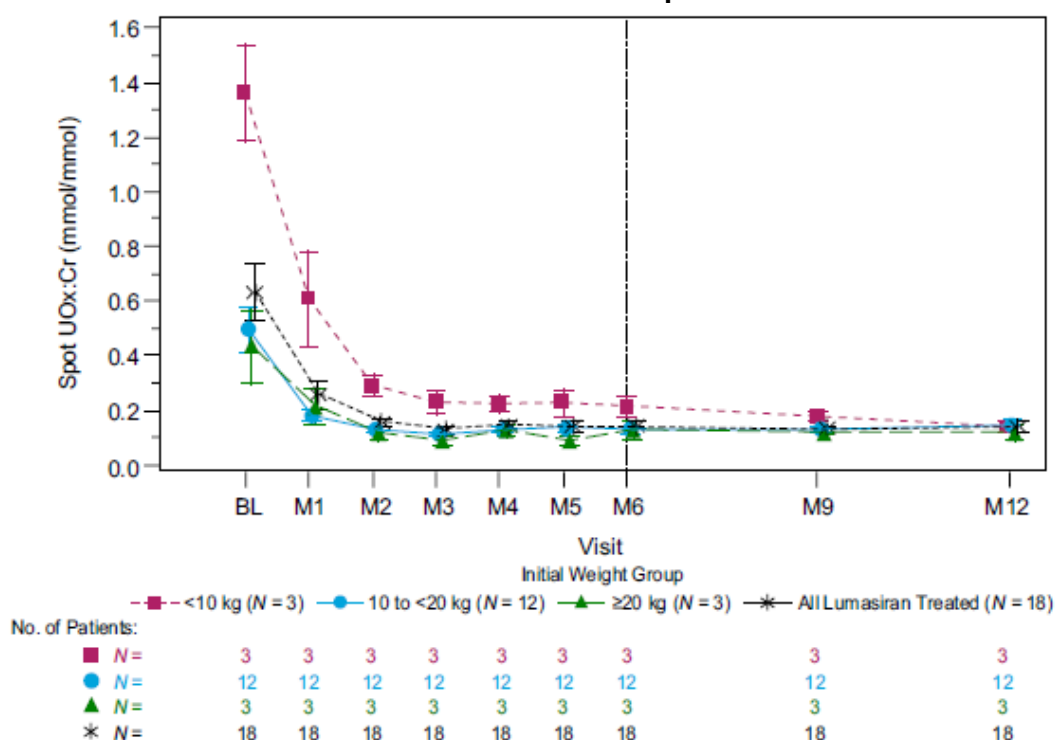
W 6.mies. terapii odnotowano bezwzględną średnią zmianę stosunku UOx:Cr wynoszącą -0,49 mmol/mmol. Wynik ten utrzymał się zarówno do 12., jak i 30. miesiąca obserwacji.

Zgodnie z danymi przedstawionymi na wykresach należy podkreślić, że zmniejszenie wartości stosunku UOx:Cr osiągnięto już w 1. miesiącu leczenia, a uzyskany efekt terapeutyczny był długotrwały niezależnie od wieku i masy ciała chorych¹³.

Szczegóły zaprezentowano na rysunkach oraz w tabeli poniżej.

Rysunek 17.

Wartości UOx:Cr w czasie 12. mies. leczenia na podstawie badania *ILLUMINATE-B*



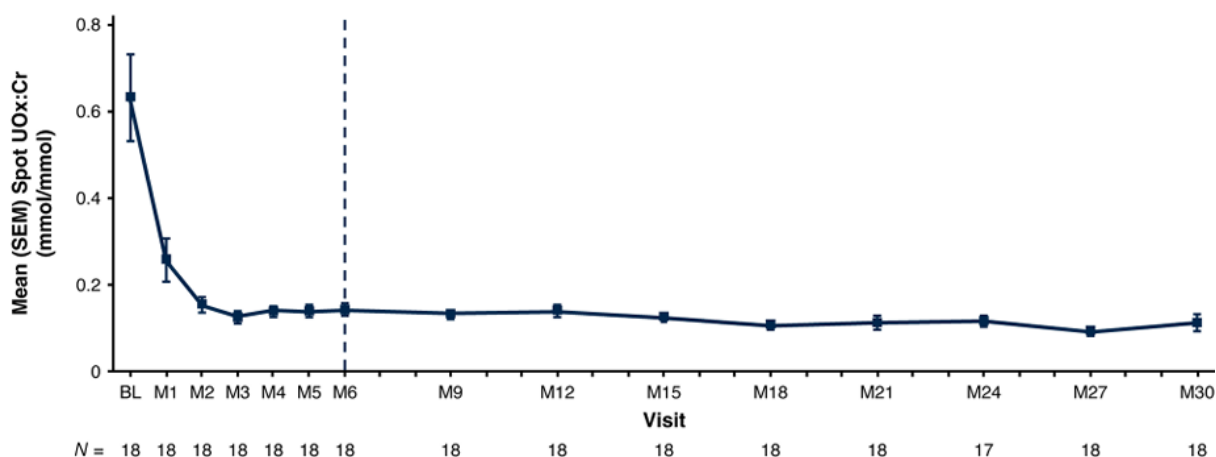
Średnia (SEM)

Źródło: *ILLUMINATE-B* (Hayes 2023)

¹³ Zgodnie z informacją podaną przez autorów badania, analiza w podgrupach chorych wyodrębnionych na podstawie masy ciała została przeprowadzona w celu lepszego zrozumienia osiągniętego efektu terapeutycznego

Rysunek 18.

Wartości UOx:Cr w czasie 30. mies. leczenia na podstawie badania *ILLUMINATE-B*



Wartość początkowa (BL) reprezentuje średnią ze wszystkich ocen zebranych przed podaniem pierwszej dawki LUM, koniec okresu analizy pierwotnej jest oznaczony pionową przerywaną linią
Źródło: *ILLUMINATE-B* (Frishberg 2024)

Tabela 25.

Bezwzględna zmiana stosunku UOx:Cr względem wartości początkowych na podstawie badania *ILLUMINATE-B*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Parametr	LUM	
				Wartość	N
<i>ILLUMINATE-B</i> (Sas 2022)	6 mies.	Bezwzględna zmiana stosunku UOx:Cr [mmol/mmol]	LSM (SEM)	-0,49 (0,01)*	18
<i>ILLUMINATE-B</i> (Hayes 2023)			Średnia (SEM)	-0,49 (0,09)	
	12 mies.			-0,49 (0,10)	
<i>ILLUMINATE-B</i> (Frishberg 2024)	30 mies.			-0,5 (0,1)	

*średnia z miesięcy 3-6; 95% CI: -0,52; -0,46

4.2.2. Wartość stosunku UOx:Cr wynosząca $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ oraz $\leq \text{GGN}$

Drugorzędowy punkt końcowy badania *ILLUMINATE-B* stanowił również odsetek chorych, u których wartość stosunku UOx:Cr odpowiadała wartościom $\leq \text{GGN}$ oraz $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ dopasowanymi do wieku. Zwiększenie liczby chorych z wartością stosunku UOx:Cr wynoszącą $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ oraz $\leq \text{GGN}$ wskazuje na skuteczność leczenia LUM.

Należy zauważyć, że w dłuższym okresie obserwacji obserwowano wyższy odsetek chorych osiągających wartość stosunku UOx:Cr $\leq \text{GGN}$ i $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ względem 6. miesiąca terapii. Odsetek chorych z wartością $\leq \text{GGN}$ zwiększył się z 5,6% w 6. miesiącu do 11,1% i 38,9% odpowiednio w 12. i 30. miesiącu obserwacji. Z kolei odsetek chorych z wartością $\leq 1,5 \times \text{GGN}$

zwiększył się z 50,0% w 6. miesiącu do 55,6% i 72,2% odpowiednio w 12. i 30. miesiącu obserwacji.

Dane szczegółowe umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 26.

Częstość występowania wartości stosunku UOx:Cr wynoszącej $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ oraz $\leq \text{GGN}$ na podstawie badania *ILLUMINATE-B*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LUM	
			n (%)	N
<i>ILLUMINATE-B</i> (Sas 2022, Hayes 2023)	6 mies.	Częstość występowania wartości UOx:Cr $\leq \text{GGN}^*$	1 (5,6)	18
<i>ILLUMINATE-B</i> (Hayes 2023)	12 mies.		2 (11,1)	
<i>ILLUMINATE-B</i> (Frishberg 2024)	30 mies.		7 (38,9)	
<i>ILLUMINATE-B</i> (Sas 2022, Hayes 2023)	6 mies.	Częstość występowania wartości UOx:Cr $\leq 1,5 \times \text{GGN}^*$	9 (50,0)**	
<i>ILLUMINATE-B</i> (Hayes 2023)	12 mies.		10 (55,6)***	
<i>ILLUMINATE-B</i> (Frishberg 2024)	30 mies.		13 (72,2)	

*GGN uzależniona od wieku

**w tym 1 chory z wartością UOx:Cr $\leq \text{GGN}$ w 6. mies. leczenia

***w tym 2 chorych z wartością UOx:Cr $\leq \text{GGN}$ w 12. mies. leczenia

4.2.3. Zmiana stężenia szczawianów w osoczu

Procentowa zmiana stężenia szczawianów w osoczu względem wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym w badaniu *ILLUMINATE-B* i wynosiła -32,06%, -47,14% oraz -42,5% odpowiednio w 6., 12. i 30. mies. leczenia. Biorąc pod uwagę, iż wyrażona w procentach ujemna zmiana względem wartości początkowych oznacza poprawę PH1, uzyskany wynik wskazuje na skuteczność LUM – osiągnięty efekt terapeutyczny był jeszcze wyższy w 12. miesiącu terapii niezależnie od masy ciała chorych.

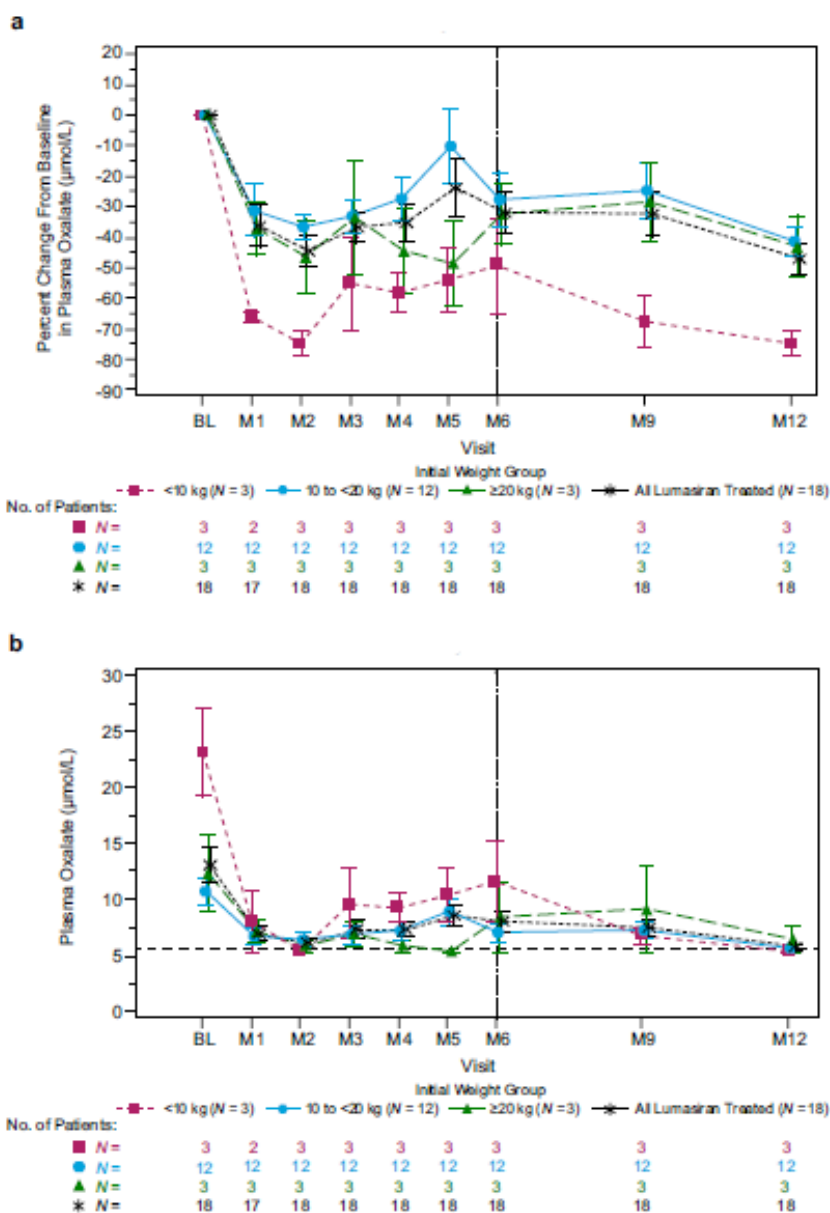
Należy zauważyć, że redukcję stężenia szczawianów w osoczu w analizowanych okresach obserwacji raportowano także u chorych, u których wartość początkowa stężenia szczawianów w osoczu wynosiła $\geq 1,5 \times \text{LLOQ}$, tj. -37,40%, -56,43% i -53,0%, odpowiednio w 6., 12. i 30. mies.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Rysunek 19.

Średnia zmiana stężenia szczawianów w osoczu względem wartości początkowych

wyrażona A) w % i B) w $\mu\text{mol/l}$ w czasie 12. mies. leczenia na podstawie badania *ILLUMINATE-B*



średnia (SEM); Linia przerywana na wykresie B) oznacza LLOQ. Wartościom poniżej LLOQ przypisano wartość 5,55 $\mu\text{mol/l}$

Źródło: *ILLUMINATE-B* (Hayes 2023)

Tabela 27.

Procentowa zmiana stężenia szczawianów w osoczu względem wartości początkowych na podstawie badania *ILLUMINATE-B*

Badanie	OBS	Punkt końcowy*	Parametr	LUM	
				Wartość	N
<i>ILLUMINATE-B</i> (Sas 2022)	6 mies.	Zmiana stężenia szczawianów w osoczu [%]	LSM (SEM)**	-31,7 (3,8)***	18

Badanie	OBS	Punkt końcowy*	Parametr	LUM	
				Wartość	N
<i>ILLUMINATE-B</i> (Hayes 2023)	12 mies.		Średnia (SEM)	-32,06 (6,71)	
				-47,14 (4,59)	
<i>ILLUMINATE-B</i> (Frishberg 2024)	30 mies.			-42,5 (6,0)	
<i>ILLUMINATE-B</i> (Hayes 2023)	6 mies.	Zmiana stężenia szczawianów w osoczu u chorych ze stężeniem szczawianów w osoczu $\geq 1,5 \times \text{LLOQ}$ na początku badania [^] [%]	Średnia (SEM)	-37,40 (8,83)	13
	12 mies.			-56,43 (3,85)	
<i>ILLUMINATE-B</i> (Frishberg 2024)	30 mies.			-53,0 (5,4)	

* GGN=12,11 $\mu\text{mol/l}$ dla stężenia szczawianów w osoczu, obliczone na podstawie danych pochodzących od zdrowych dorosłych

** średnia z miesięcy 3-6; 95% CI: -39,5; -23,9

*** w przypadku 13 chorych ze stężeniem szczawianów w osoczu $\geq 1,5 \times \text{LLOQ}$ na początku badania odnotowano zmniejszenie stężenia szczawianów w osoczu w 6. mies. terapii (średnia z miesięcy 3-6) o 39,4% (95% CI: 29,3%; 49,4%) lub 6,9 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI: 5,5; 8,3 $\mu\text{mol/l}$)

[^] $\geq 1,5 \times \text{LLOQ}$ odpowiada 5,55 $\mu\text{mol/l}$; wartościom poniżej LLOQ przypisano wartość 5,55 $\mu\text{mol/l}$
LLOQ – dolna granica oznaczalności

4.2.4. Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu

Wyniki kolejnego drugorzędowego punktu końcowego, który zdefiniowano jako bezwzględną zmianę stężenia szczawianów w osoczu względem wartości początkowych, świadczą o poprawie PH1 u chorych leczonych LUM (-5,0 $\mu\text{mol/l}$, -7,3 $\mu\text{mol/l}$ i -6,9 $\mu\text{mol/l}$ odpowiednio w 6., 12. i 30. miesiącu obserwacji).

Dodatkowo, analogiczne wyniki uzyskano w analizie bezwzględnej zmiany stężenia szczawianów w osoczu przeprowadzonej u chorych, u których wartość początkowa stężenia szczawianów w osoczu wynosiła $\geq 1,5 \times \text{LLOQ}$.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28.

Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu względem wartości początkowych na podstawie badania *ILLUMINATE-B*

Badanie	OBS	Punkt końcowy*	Parametr	LUM	
				Wartość	N
<i>ILLUMINATE-B</i> (Sas 2022)	6 mies.	Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu [$\mu\text{mol/l}$]	LSM (SEM)**	-5,2 (0,5)***	18
<i>ILLUMINATE-B</i> (Hayes 2023)	12 mies.		Średnia (SEM)	-5,0 (1,3)	
				-7,3 (1,5)	
<i>ILLUMINATE-B</i> (Frishberg 2024)	30 mies.			-6,9 (1,6)	

Badanie	OBS	Punkt końcowy*	Parametr	LUM	
				Wartość	N
ILLUMINATE-B (Hayes 2023)	6 mies.	Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu u chorych ze stężeniem szczawianów w osoczu $\geq 1,5 \times \text{LLOQ}$ na początku badania [^] [$\mu\text{mol/l}$]	Średnia (SEM)	-6,5 (1,6)	13
	12 mies.			-9,5 (1,7)	
ILLUMINATE-B (Frishberg 2024)	30 mies.			-9,2 (1,8)	

* GGN=12,11 $\mu\text{mol/l}$ dla stężenia szczawianów w osoczu, obliczone na podstawie danych pochodzących od zdrowych dorosłych

** średnia z miesięcy 3-6; 95% CI: -6,2; -4,2

*** w przypadku 13 chorych ze stężeniem szczawianów w osoczu $\geq 1,5 \times \text{LLOQ}$ na początku badania odnotowano zmniejszenie stężenia szczawianów w osoczu w 6. mies. terapii (średnia z miesięcy 3-6) o 39,4% (95% CI: 29,3%; 49,4%) lub 6,9 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI: 5,5; 8,3 $\mu\text{mol/l}$). GGN=12,11 $\mu\text{mol/l}$ dla stężenia szczawianów w osoczu, obliczone na podstawie danych pochodzących od zdrowych dorosłych
[^] $\geq 1,5 \times \text{LLOQ}$ odpowiada 5,55 $\mu\text{mol/l}$; wartościom poniżej LLOQ przypisano wartość 5,55 $\mu\text{mol/l}$

4.2.5. Zmiana dobowego stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu

Procentowa zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu względem wartości początkowej skorygowana o powierzchnię ciała była drugorzędowym punktem końcowym w badaniu ILLUMINATE-B. Biorąc pod uwagę, że zmniejszenie dobowego stężenia szczawianów w moczu świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia, odnotowane wyniki zarówno w 6., 12. jak i 30. mies. leczenia wskazują na wysoką skuteczność LUM – raportowano redukcję stężenia szczawianów w moczu odpowiednio o odpowiednio 68,41%, 63,23% i 73,5%.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 29.

Procentowa zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu względem wartości początkowych na podstawie badania ILLUMINATE-B

Badanie	OBS	Punkt końcowy*	Parametr	LUM	
				Wartość	N*
ILLUMINATE-B (Hayes 2023)	6 mies.	Zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu [^] [%]	Średnia (SEM)	-68,41 (5,60)	2
	12 mies.			-63,23 (7,23)	4
ILLUMINATE-B (Frishberg 2024)	30 mies.			-73,5 (8,8)	4
ILLUMINATE-B (Sas 2022)	6 mies.	Zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu skorygowanego o BSA [^] [%]	Średnia (SD)	-68,4 (7,9)~	2

*oceniano wyłącznie u chorych z odpowiednimi 24-h pomiarami szczawianów w moczu

[^]wartość stężenia szczawianów w moczu oceniano w jednostce $\text{mmol/l}, 73 \text{ m}^2/24\text{h}$

~średnia od wartości początkowej do 6. miesiąca

4.2.6. Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu

Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu względem wartości początkowej skorygowana o powierzchnię ciała była drugorzędowym punktem końcowym w badaniu *ILLUMINATE-B*.

Analogicznie do procentowej zmiany stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu, odnotowano ujemną bezwzględną zmianę w obydwu analizowanych okresach obserwacji (-1,35 w 6. mies. terapii, -1,24 w 12. mies. terapii oraz -1,5 w 30 mies. terapii), co świadczy o skuteczności wnioskowanej interwencji.

Dane przedstawiono w tabeli.

Tabela 30.

Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu względem wartości początkowych na podstawie badania *ILLUMINATE-B*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LUM	
			Średnia (SEM)	N
<i>ILLUMINATE-B</i> (Hayes 2023)	6 mies.	Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu [mmol/1,73 m ² /24h]	-1,35 (0,08)	2*
	12 mies.		-1,24 (0,29)	4*
<i>ILLUMINATE-B</i> (Frishberg 2024)	30 mies.		-1,5 (0,4)	4

*oceniano wyłącznie u chorych z odpowiednimi 24-h pomiarami szczawianów w moczu

4.2.7. Zmiana współczynnika eGFR

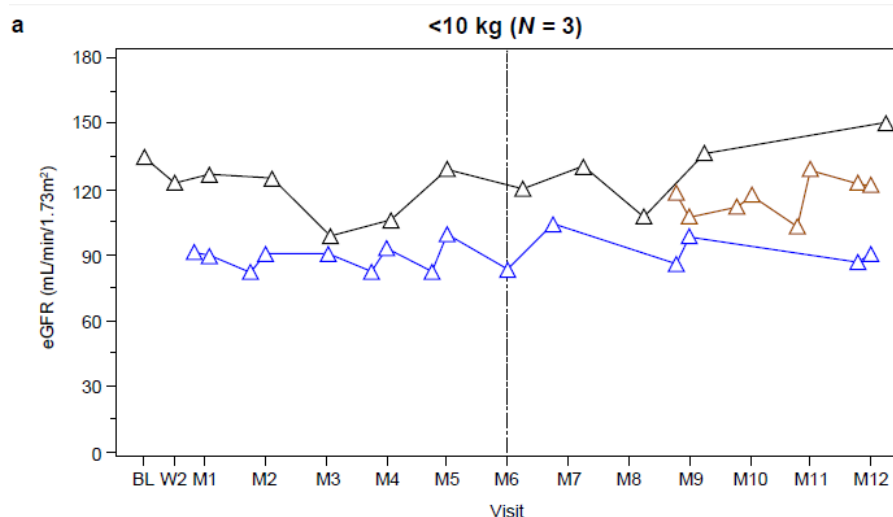
W badaniu w ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniono także średnią zmianę współczynnika eGFR względem wartości początkowych. Wyniosła ona -0,3 ml/min/1,73 m², co odpowiada średniej procentowej zmianie równej -0,9% (6. miesiąc obserwacji) i -1,5 ml/min/1,73 m², co odpowiada średniej procentowej zmianie równej -0,9% (12. miesiąc obserwacji). W 30. miesiącu średnia zmiana współczynnika eGFR względem wartości początkowych wyniosła -2,0 ml/min/1,73 m².

W okresie do 12. miesiąca leczenia raportowano utrzymywanie się stężenia eGFR na stabilnym poziomie niezależnie od masy ciała chorych. Podczas całego okresu terapii zaobserwować można nieznaczne odchylenia pomiędzy poszczególnymi miesiącami, np. między 2. a 3. miesiącem leczenia w grupie chorych <10 kg., które nie wpłynęły na wielkość osiągniętego efektu terapeutycznego.

Dane szczegółowe przedstawiono na rysunkach oraz w tabeli poniżej.

Rysunek 20.

Wartości eGFR u chorych o masie ciała <10 kg w czasie 12. mies. leczenia na podstawie badania ILLUMINATE-B



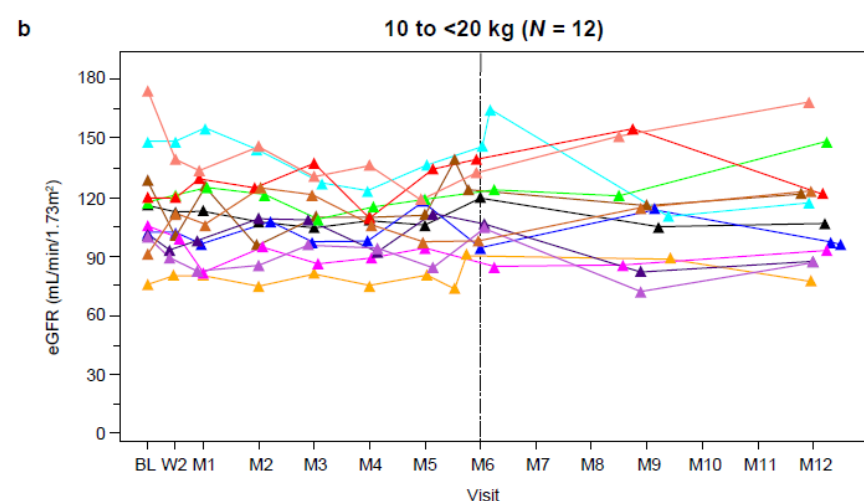
Średnia (SEM)

Wartość eGFR obliczano u chorych w wieku ≥12 miesięcy w momencie przeprowadzania oceny. W przypadku dwóch chorych wartość początkowa eGFR nie została obliczona ze względu na kryterium wieku (<12 miesięcy)

Źródło: ILLUMINATE-B (Hayes 2023)

Rysunek 21.

Wartości eGFR u chorych o masie ciała od 10 do <20 kg w czasie 12. mies. leczenia na podstawie badania ILLUMINATE-B



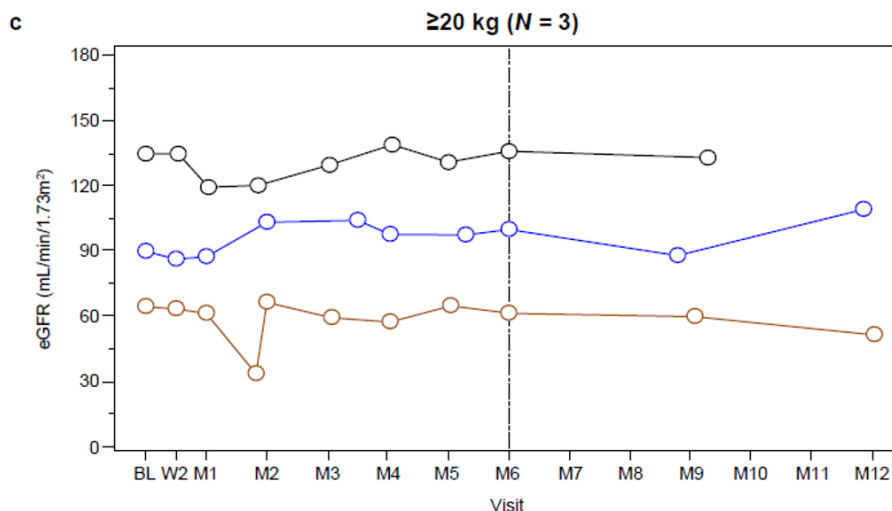
Średnia (SEM)

Wartość eGFR obliczano u chorych w wieku ≥12 miesięcy w momencie przeprowadzania oceny. W przypadku dwóch chorych wartość początkowa eGFR nie została obliczona ze względu na kryterium wieku (<12 miesięcy)

Źródło: ILLUMINATE-B (Hayes 2023)

Rysunek 22.

Wartości eGFR u chorych o masie ciała ≥ 20 kg w czasie 12. mies. leczenia na podstawie badania ILLUMINATE-B



Średnia (SEM)

Wartość eGFR obliczano u chorych w wieku ≥ 12 miesięcy w momencie przeprowadzania oceny. W przypadku dwóch chorych wartość początkowa eGFR nie została obliczona ze względu na kryterium wieku (< 12 miesięcy)

Źródło: ILLUMINATE-B (Hayes 2023)

Tabela 31.

Zmiana współczynnika eGFR względem wartości początkowych na podstawie badania ILLUMINATE-B

Badanie	OBS	Punkt końcowy*	Parametr	LUM	
				Wartość	N
ILLUMINATE-B (Sas 2022)	6 mies.	Zmiana współczynnika eGFR [ml/min/1,73 m ²]	Średnia (SD)	−0,3 (15)	16
ILLUMINATE-B (Hayes 2023)			Średnia (SEM)	−0,3 (3,9)	16
	12 mies.			−1,5 (4,4)	18
ILLUMINATE-B (Frishberg 2024)	30 mies.			−2,0 (4,7)	15
ILLUMINATE-B (Sas 2022)	6 mies.	Zmiana współczynnika eGFR [%]	Średnia (SD)	−0,9 (12)	16
ILLUMINATE-B (Hayes 2023)			Średnia (SEM)	−0,9 (3,0)	16
	12 mies.			−0,9 (4,1)	18

*obliczone dla chorych w wieku ≥ 12 mies.

4.2.8. Występowanie nefrokalcynozy

W ramach eksploracyjnych punktów końcowych analizowano także zmianę stopnia nasilenia nefrokalcynozy. Spośród 14 chorych z nefrokalcynozą na początku badania (57,1%) poprawę

stopnia jej nasilenia odnotowano łącznie u 8 chorych w 6. miesiącu terapii. U 3 chorych (21,4%) nastąpiła obustronna poprawa, u 5 chorych (35,7%) poprawa jednostronna, natomiast u 10 chorych (71,4%) osiągnięto stabilizację nefrokalcynozy.

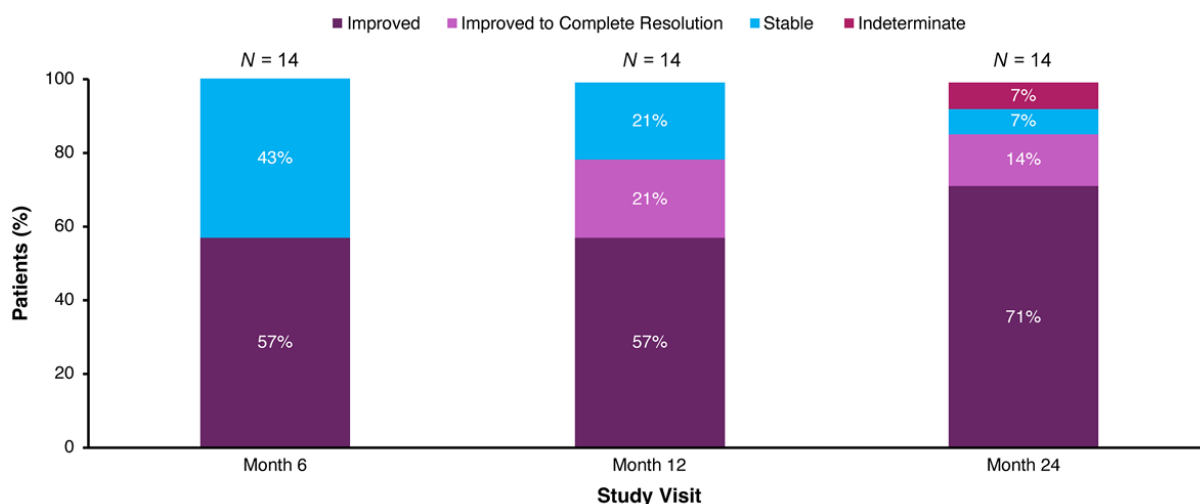
W 12. i 24. miesiącu terapii odsetek chorych, u których raportowano poprawę nasilenia nefrokalcynozy wzrósł odpowiednio do 78,6% oraz 85,7%.

Dodatkowo, chorzy którzy nie mieli nefrokalcynozy w badaniu początkowym (N=4), pozostali stabilni — bez nefrokalcynozy w 24. miesiącu; ci chorzy nie zostali uwzględnieni na rysunku poniżej.

Należy zauważyć, że do 12 mies. u żadnego chorego nie raportowano pogorszenia nasilenia analizowanego objawu. W 24 mies. u 1 chorego stopień nasilenia nefrokalcynozy sklasyfikowano jako „nieokreślony” (jedna nerka wykazała poprawę, a druga pogorszenie). Badanie ultrasonograficzne nerek nie zostało wykonane w 30. miesiącu.

Rysunek 23.

Częstość występowania zmiany stopnia nasilenia nefrokalcynozy na podstawie badania ILLUMINATE-B



Określenie „stabilny” oznacza, że stopień pozostał taki sam jak w badaniu początkowym; „poprawa” oznacza niższy stopień niż w badaniu początkowym; „nieokreślony” oznacza, że jedna nerka wykazała poprawę, a druga pogorszenie

Źródło: ILLUMINATE-B (Frishberg 2024)

Tabela 32.

Częstość występowania zmiany stopnia nasilenia nefrokalcynozy na podstawie badania *ILLUMINATE-B*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LUM	
			n (%)*	N
<i>ILLUMINATE-B</i> (Frishberg 2024)	6 mies.	Poprawa – niższy stopień nasilenia	8 (57,1)	14
	12 mies.		11 (78,6)	
	24 mies.		12 (85,7)	
	6 mies.	Stan stabilny	6 (42,9)	
	12 mies.		3 (21,4)	
	24 mies.		1 (7,1)	
	24 mies.	Stan nieokreślony	1 (7,1)	

*obliczono w oparciu o odsetki podane przez autorów publikacji

4.2.9. Występowanie złogów w układzie moczowym

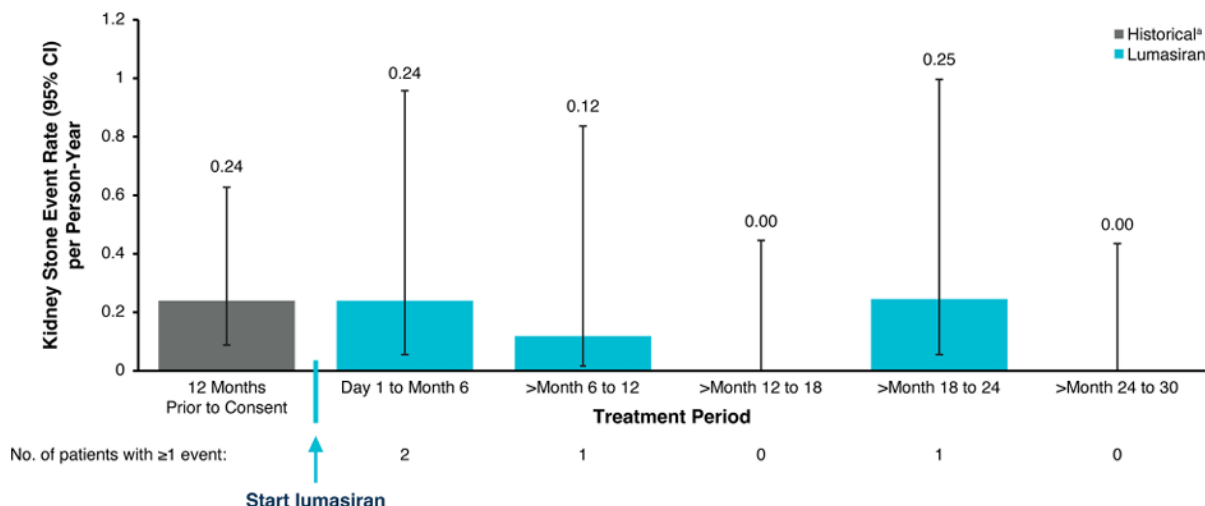
Eksploracyjny punkt końcowy stanowiło także występowanie złogów w układzie moczowym. W ramach badania *ILLUMINATE-B* dane te analizowano w kontekście występowania złogów w układzie moczowym w okresie 12 miesięcy przed uzyskaniem zgody na udział w badaniu oraz w określonych punktach czasowych w czasie trwania badania.

Odnotowano niskie, porównywalne wskaźniki zdarzeń związanych ze złogami w układzie moczowym w czasie 12. miesięcy przed rozpoczęciem badania i po pierwszych 6. miesiącach terapii. Na końcu okresu obserwacji raportowano jeszcze niższe, korzystniejsze wyniki, co świadczy o długoterminowej skuteczności LUM.

Dane szczegółowe znajdują się na rysunku i w tabeli poniżej.

Rysunek 24.

Częstość występowania zdarzeń związanych ze złoгами w układzie moczowym w okresie 12. miesięcy przed rozpoczęciem leczenia oraz 30-mies. okresie obserwacji na podstawie badania *ILLUMINATE-B*



Dane zebrane dla historycznej grupy obejmują zgłoszone przez chorych dane nt. zdarzeń związanych ze złoгами w układzie moczowym; częstości występowania ww. zdarzeń przedstawionej w pacjentolatach nie obliczano dla chorych w wieku <6 miesięcy

Źródło: *ILLUMINATE-B* (Frishberg 2024)

Tabela 33.

Częstość występowania zdarzeń związanych ze złoгами w układzie moczowym na podstawie badania *ILLUMINATE-B*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LUM	
			Pacjentolata (95% CI)	N [^]
<i>ILLUMINATE-B</i> (Sas 2022)	12 mies. przed uzyskaniem zgody na udział w badaniu	Zdarzenia związane ze złoгами w układzie moczowym	0,24 (0,09; 0,63)*	3
	6 mies.		0,24 (0,06; 0,96)	2
<i>ILLUMINATE-B</i> (Frishberg 2024)	>dzień 1. do 6 mies.		0,24 (b/d)	2
	>6 do 12 mies.		0,12 (b/d)	1
	>24 do 30 mies.		0,00 (b/d)	0

*nie obliczano dla chorych w wieku <6 mies.

[^]liczba chorych z ≥1 zdarzeniem związanym ze złoгами w układzie moczowym

4.3. Ocena skuteczności LUM na podstawie badania *ILLUMINATE-C*

Ocena skuteczności lumazyranu (LUM) w leczeniu chorych z pierwotną hiperoksalurią typu 1 (PH1) oraz zaawansowaną chorobą nerek została przeprowadzona na podstawie wyników jednoramiennego badania *ILLUMINATE-C*.

W badaniu *ILLUMINATE-C* wyniki przedstawiono dla okresów obserwacji wynoszących:

- 6. mies. – publikacje *Frishberg 2022* i *Michael 2023*;
- 12. mies. – publikacja *Frishberg 2022*;
- 24 mies. – publikacja *Sellier-Leclerc 2025*.

W ramach badania chorych przydzielono do następujących grup:

- **A:** chorzy, którzy w momencie włączenia do badania nie byli poddawani hemodializie;
- **B:** chorzy, którzy w momencie włączenia do badania byli poddawani hemodializie.

Chorzy otrzymywali LUM w dawkach i schematach podawania uzależnionych od masy ciała.

Zgodnie z podejściem autorów publikacji, analiza skuteczności została przedstawiona dla chorych w podziale na grupy, do których zostali przydzieleni. Zgodnie z protokołem badania analiza statystyczna wyników nie była planowana – przeprowadzono wyłącznie analizę opisową.

Oceny skuteczności LUM dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- **pierwszorzędowych:**
 - zmiana stężenia szczawianów w osoczu w 6. mies.;
- **drugorzędowych:**
 - bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu;
 - zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu;
 - bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu;
 - zmiana stosunku stężenia szczawianów w moczu do kreatyniny w 6. mies. obs.;
 - bezwzględna zmiana stosunku stężenia szczawianów w moczu do kreatyniny w 6. mies. obs.;

- wartość współczynnika eGFR¹⁴;
- zdarzenia związane ze złoгами w układzie moczowym¹⁵;
- występowanie nefrokalcynozy¹⁶.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.3.1. Zmiana stężenia szczawianów w osoczu

Procentowa zmiana stężenia szczawianów w osoczu względem wartości początkowych (grupa A) w 6 mies. oraz procentowa zmiana stężenia szczawianów w osoczu przed dializą względem wartości początkowych (grupa B) w 6 mies. stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *ILLUMINATE-C*.

Zmniejszenie stężenia szczawianów w osoczu świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.

W 6. mies. okresu obserwacji w obydwu grupach zaobserwowano obniżenie stężenia szczawianów w osoczu względem wartości początkowej, przy czym w grupie B redukcja stężenia szczawianów była większa. W grupie A odnotowano zmniejszenie stężenia szczawianów w osoczu o około 33% względem wartości początkowej, natomiast w grupie B o około 42%, co świadczy o skuteczności leczenia LUM w zakresie analizowanego PK w badanej populacji chorych.

Dane z 12. i 24. mies. okresu badania *ILLUMINATE-C* wskazują na trwałe utrzymywanie się redukcji stężenia szczawianów w osoczu w obydwu analizowanych grupach. Świadczy to o długoterminowej skuteczności LUM w zakresie redukcji stężenia szczawianów w osoczu.

Dane przedstawiono na poniższym rysunku oraz w tabeli.

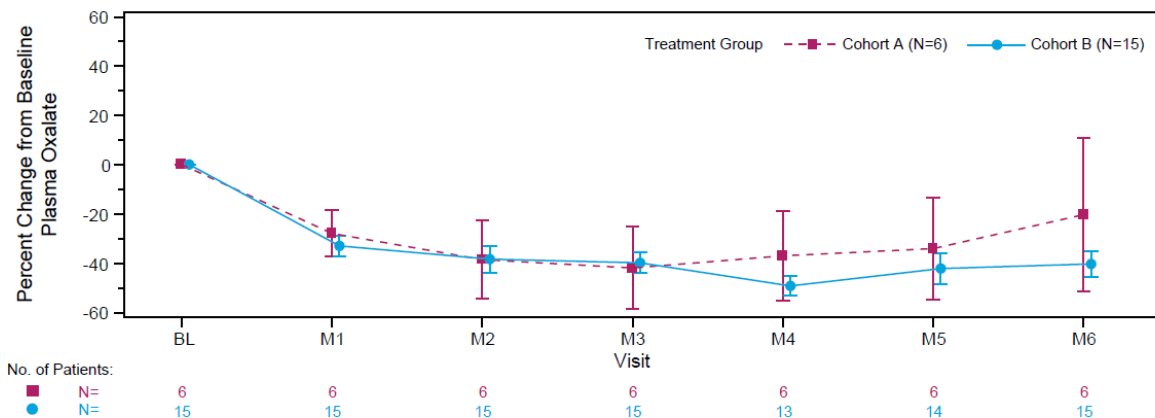
¹⁴ Wartość współczynnika eGFR w grupie A oceniana w ramach fazy przedłużenia badania stanowiła drugorzędowy punkt końcowy

¹⁵ Częstość występowania złożeń w układzie moczowym oceniana w ramach fazy przedłużenia badania stanowiła drugorzędowy punkt końcowy

¹⁶ Zmianę stopnia nasilenia nefrokalcynozy oceniana w ramach fazy przedłużenia badania stanowiła drugorzędowy punkt końcowy

Rysunek 25.

Procentowa zmiana stężenia szczawianów w osoczu w czasie 6 mies. względem wartości początkowej



Źródło: ILLUMINATE-C (Michael 2023)

Tabela 34.

Zmiana stężenia szczawianów w osoczu na podstawie badania ILLUMINATE-C

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	LUM	
			Średnia (SEM)	N
Zmiana stężenia szczawianów w osoczu [%]				
ILLUMINATE-C (Frishberg 2022)	6 mies.	Grupa A	-20,3 (31,2)^	6
	12 mies.		-69,3 (6,9)	
ILLUMINATE-C (Sellier-Leclerc 2025)	24 mies.		-60,5 (b/d)	
ILLUMINATE-C (Frishberg 2022)	6 mies.	Grupa B	-40,3 (5,3)^^	15
	12 mies.		-34,3 (6,9)	
ILLUMINATE-C (Sellier-Leclerc 2025)	24 mies.		-30,6 (b/d)	

[^]wynik mierzony za pomocą średniej zmiany procentowej między 3. a 6. miesiącem leczenia LUM: LSM (SEM) wynosi -33,3 (17,6), 95% CI: -81,8; 15,2 dla N=6 [Michael 2023]

^{^^}wynik mierzony za pomocą średniej zmiany procentowej między 3. a 6. miesiącem leczenia LUM: LSM (SEM) wynosi -42,4 (4,0), 95%CI: -50,7; -34,2 dla N=15 [Michael 2023]

Dodatkowo przeprowadzono ocenę zmian stężenia szczawianów w osoczu w podgrupach. Podgrupy zdefiniowano w zależności od wieku chorego (0<6 lat, 6-18 lat, ≥18 lat) oraz dawkowania LUM uzależnionego od masy ciała chorego (0<10 kg; 10<20 kg; ≥20 kg).

Trwały efekt leczenia zaobserwowano we wszystkich wstępnie zdefiniowanych podgrupach chorych w grupie B. W grupie A, liczebność populacji była zbyt mała, aby ocenić utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie w zdefiniowanych podgrupach.

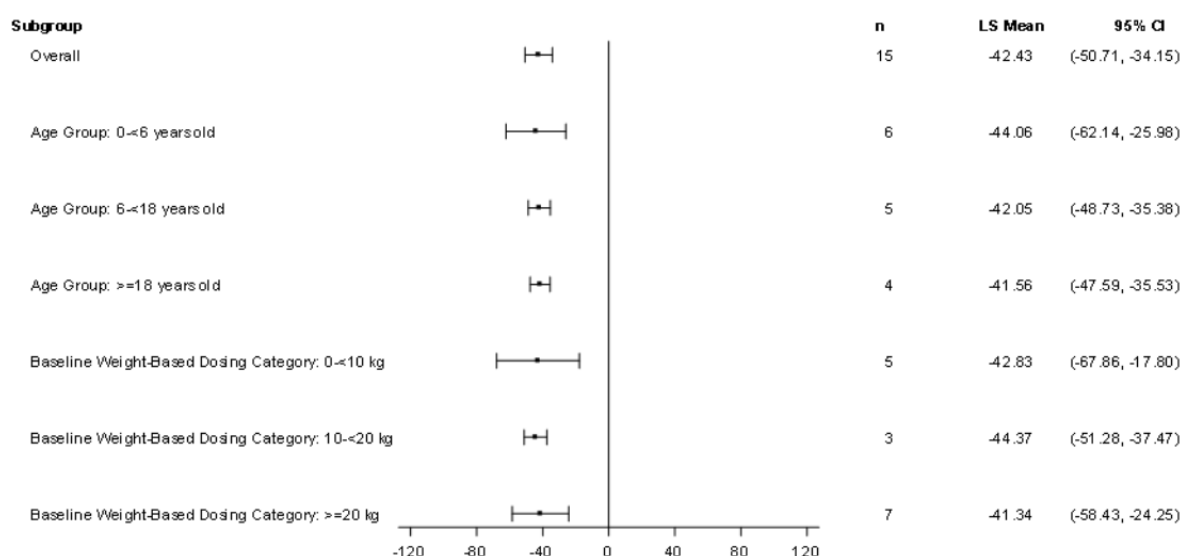
Dodatkowa analiza pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzona w podgrupach chorych wykazała statystycznie istotną redukcję stężenia szczawianów w osoczu

w porównaniu z wartościami początkowymi we wszystkich zdefiniowanych podgrupach chorych.

Dane przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 26.

Procentowa zmiana stężenia szczawianów w osoczu w czasie 6 miesięcy w grupie B względem wartości początkowych przedstawiona w podgrupach (badanie ILLUMINATE-C)



Źródło: ILLUMINATE-C (Michael 2023)

4.3.2. Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu

Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu ILLUMINATE-C.

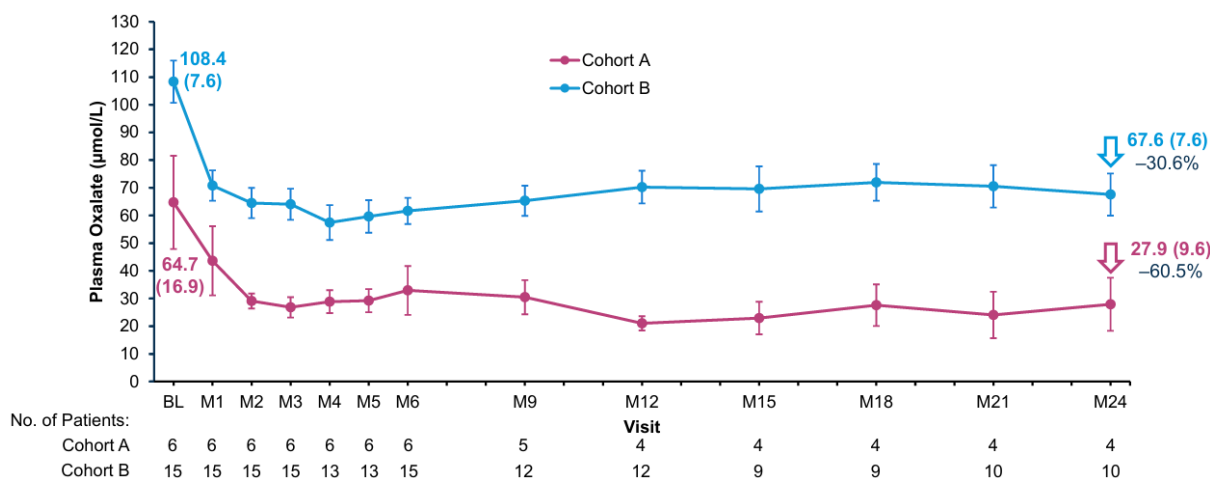
W 6. mies. okresu obserwacji w obydwu badanych grupach zaobserwowano redukcję stężenia szczawianów o odpowiednio 35,3 oraz 48,3 $\mu\text{mol/l}$ w grupie chorych nie otrzymujących i otrzymujących hemodializę.

Do 24. mies. leczenia wartości te utrzymywały się na zbliżonym poziomie w grupie chorych bez hemodializy w wywiadzie oraz uległy dalszej redukcji w grupie dializowanych chorych.

Dane przedstawiono na poniższym rysunku oraz w tabelach.

Rysunek 27.

Stężenie szczawianów w osoczu w czasie 24. mies. względem wartości początkowej*



*Wyniki przedstawiono jako średnia (SEM)

Źródło: ILLUMINATE-C (Sellier-Leclerc 2025)

Tabela 35.

Bezwzględna średnia zmiana stężenia szczawianów w osoczu na podstawie badania ILLUMINATE-C

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Parametr	LUM	
				Wartość	N
Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu [μmol/l]					
ILLUMINATE-C (Michael 2023)	6 mies.	Grupa A	LSM* (SEM)	-35,3 (7,4)^	6
ILLUMINATE-C (Frishberg 2022)	12 mies.		Średnia (SEM)	-60,7 (20,1)	
ILLUMINATE-C (Sellier-Leclerc 2025)	24 mies.			-60,5 (b/d)	
ILLUMINATE-C (Michael 2023)	6 mies.	Grupa B	LSM* (SEM)	-48,3 (3,6)^^	15
ILLUMINATE-C (Frishberg 2022)	12 mies.		Średnia (SEM)	-42,4 (9,0)	
ILLUMINATE-C (Sellier-Leclerc 2025)	24 mies.			-30,6 (b/d)	

*obliczono jako średnią zmianę między 3. a 6. miesiącem leczenia LUM. GGN= 12,11 µmol/l (1,09 mg/ml). Wartość GGN określono na podstawie danych pochodzących od 75 zdrowych ochotników

^95%CI: -56,3; -14,2

^^95%CI: -55,9; -40,8

4.3.3. Zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu

Procentowa zmiana stężenia szczawianów wydalanych w dobowej zbiórce moczu w 6. mies. względem wartości początkowej skorygowana o BSA stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu ILLUMINATE-C. Korekta o powierzchnię ciała została przeprowadzona w celu

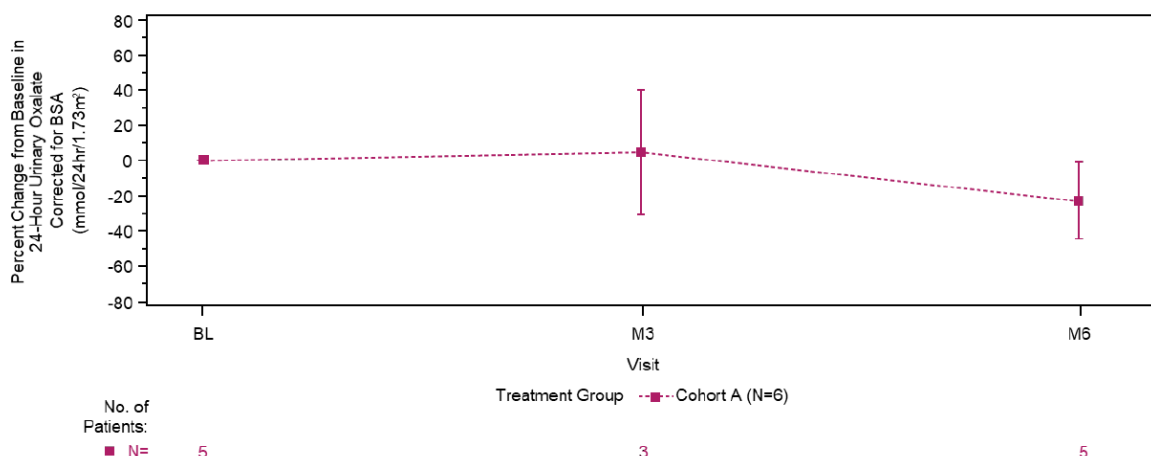
normalizacji zależnych od wieku zmian w stężeniach wydalanych szczawianów. Zmniejszenie stężenia szczawianów wydalanych w dobowej zbiórce moczu świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.

Biorąc pod uwagę, że dane dotyczące wartości początkowych stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu w przypadku grupy B dostępne były tylko dla jednego chorego, autorzy badania odstępili od przedstawienia wyników dla tej kohorty. W przypadku chorych z grupy A raportowano redukcję stężenia szczawianów o 10,6% względem wartości początkowych.

Dane przedstawiono na poniższym rysunku oraz w tabeli.

Rysunek 28.

Procentowa zmiana średniego stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu w czasie 6 mies.*



*Wyniki przedstawiono jako średnia (SEM). Wyniki przedstawiono tylko dla chorych z grupy A, z uwagi na pomiar stężenia szczawianów wydalanych w dobowej zbiórce moczu tylko u 1 chorego z grupy B na początku badania

Źródło: ILLUMINATE-C (Michael 2023)

Tabela 36.

Zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu na podstawie badania ILLUMINATE-C

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	LUM	
			LSM** (SEM)	N
Zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu [%]*				
ILLUMINATE-C (Michael 2023)	6 mies.	Grupa A	-10,6 (6,8)^	6
		Grupa B	b/d	15

*pomiaru stężenia szczawianów wydalanych w dobowej zbiórce moczu zostały skorygowane o BSA

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

[^]95%CI: -32,0; 10,9

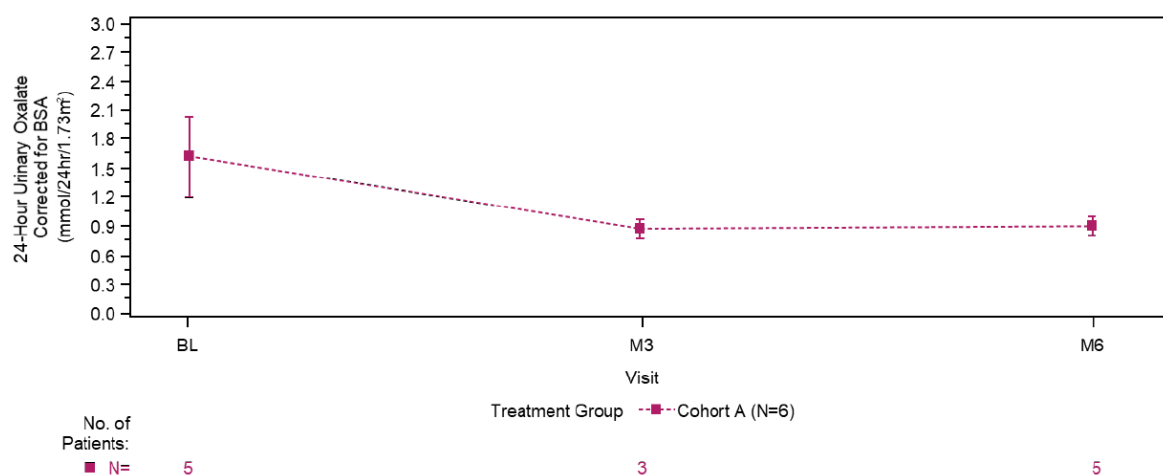
4.3.4. Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu

Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów wydanych w dobowej zbiórce moczu skorygowana o BSA stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *ILLUMINATE-C*. Analogicznie do procentowej zmiany ww. parametru, autorzy badania przedstawili wyniki wyłącznie dla chorych bez hemodializy w wywiadzie. W 6. mies. obserwacji bezwzględna redukcja stężenia szczawianów względem wartości początkowych wynosiła 0,53 mmol/1,73 m²/24h.

Dane przedstawiono na poniższym rysunku oraz w tabeli.

Rysunek 29.

Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu w czasie 6 mies.



*Wyniki przedstawiono jako średnia (SEM). Wyniki przedstawiono tylko dla chorych z grupy A, z uwagi na pomiar stężenia szczawianów wydanych w dobowej zbiórce moczu tylko u 1 chorego z grupy B na początku badania

Źródło: *ILLUMINATE-C* (Michael 2023)

Tabela 37.

Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu na podstawie badania *ILLUMINATE-C*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	LUM	
			LSM** (SEM)	N
Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu [mmol/1,73 m²/24h]*				
ILLUMINATE-C (Michael 2023)	6 mies.	Grupa A	-0,53 (0,11)^	6
		Grupa B	b/d	15

*pomiaru stężenia szczawianów wydanych w dobowej zbiórce moczu zostały skorygowane o BSA

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

^95%CI: -0,89; -0,18

4.3.5. Zmiana stosunku stężenia szczawianów w moczu do kreatyniny

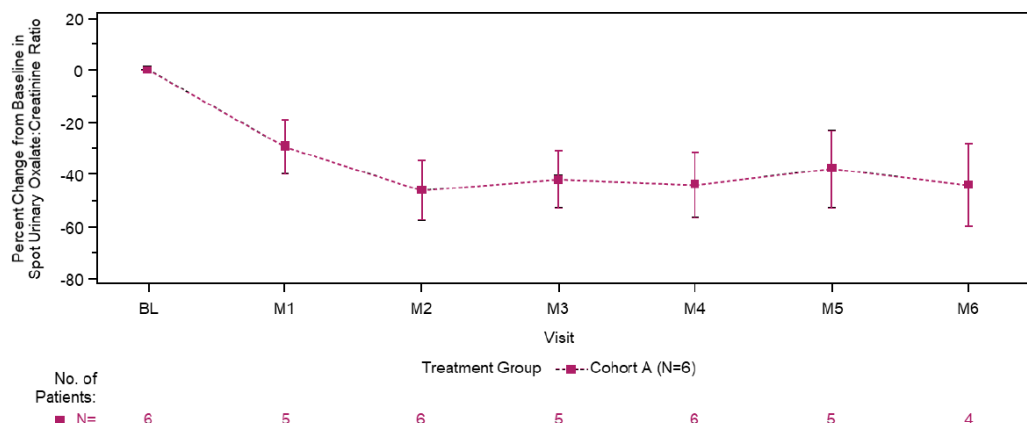
Procentowa zmiana stosunku stężenia szczawianów w moczu do kreatyniny w 6. mies. stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *ILLUMINATE-C*. Redukcja wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę PH1.

Biorąc pod uwagę, że dane dotyczące wartości początkowych stężenia szczawianów w przypadku grupy B dostępne były tylko dla jednego chorego, autorzy badania odstąpili od przedstawienia wyników dla tej kohorty. W przypadku chorych z grupy A raportowano redukcję stężenia stosunku UOx:Cr o 39,5% względem wartości początkowych.

Dane przedstawiono na poniższym rysunku oraz w tabeli.

Rysunek 30.

Procentowa zmiana stosunku stężenia szczawianów w moczu do kreatyniny w czasie 6 mies.



*Wyniki przedstawiono jako średnia (SEM). Wyniki przedstawiono tylko dla chorych z grupy A, z uwagi na pomiar tylko u 1 chorego z grupy B na początku badania

Źródło: *ILLUMINATE-C* (Michael 2023)

Tabela 38.

Procentowa zmiana stosunku stężenia szczawianów w moczu do kreatyniny względem wartości początkowych na podstawie badania *ILLUMINATE-C*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	LUM	
			LSM* (SEM)	N
Zmiana stosunku stężenia szczawianów w moczu do kreatyniny [%]				
ILLUMINATE-C (Michael 2023)	6 mies.	Grupa A	-39,5 (9,4)^	6
		Grupa B	b/d	15

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

[^]95% CI: -64,1; -14,9

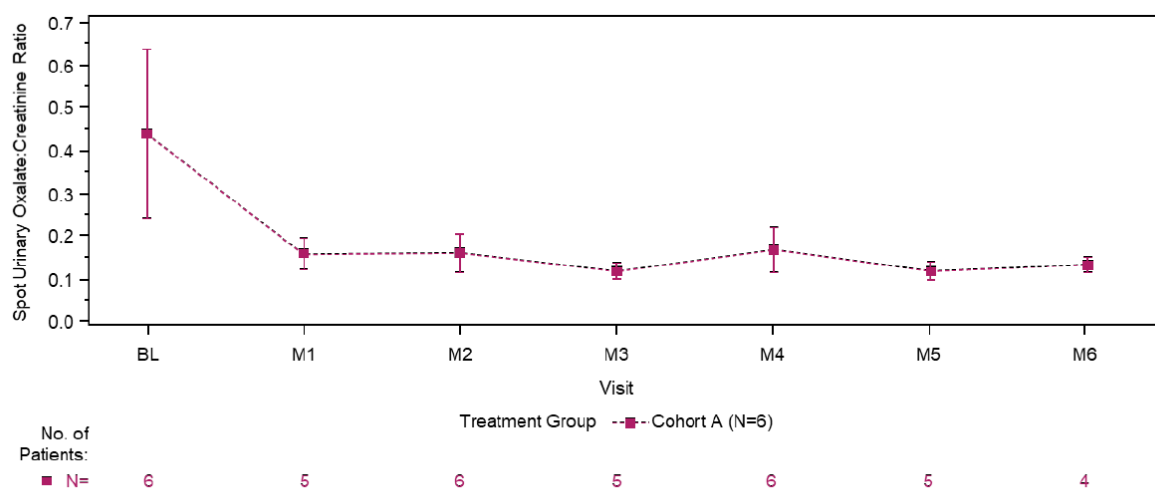
4.3.6. Bezwzględna zmiana stosunku UOx:Cr

Bezwzględna zmiana stosunku UOx:Cr w 6. mies. stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *ILLUMINATE-C*. Analogicznie do procentowej zmiany ww. parametru, autorzy badania przedstawili wyniki wyłącznie dla chorych bez hemodializy w wywiadzie. W 6. mies. obserwacji bezwzględna redukcję stosunku UOx:Cr względem wartości początkowych wynosiła 0,188 mmol/mmol.

Dane przedstawiono na poniższym rysunku oraz w tabeli.

Rysunek 31.

Bezwzględna zmiana stosunku UOx:Cr w czasie 6 mies.



*Wyniki przedstawiono jako średnia (SEM). Wyniki przedstawiono tylko dla chorych z grupy A, z uwagi na pomiar tylko u 1 chorego z grupy B na początku badania

Źródło: *ILLUMINATE-C* (Michael 2023)

Tabela 39.

Bezwzględna zmiana stosunku UOx:Cr względem wartości początkowych na podstawie badania *ILLUMINATE-C*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	LUM (Grupa A)			LUM (Grupa B)		
			LSM* (SEM)	(95%CI)	N	LSM* (SEM)	(95%CI)	N
<i>ILLUMINATE-C</i> (Michael 2022)	Bezwzględna zmiana stosunku UOx:Cr [mmol/mmol]*	6 mies.	-0,188 (0,016)	(-0,229; -0,147)	6	b/d	b/d	b/d

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

^95% CI: -0,229; -0,147

4.3.7. Wartość współczynnika eGFR

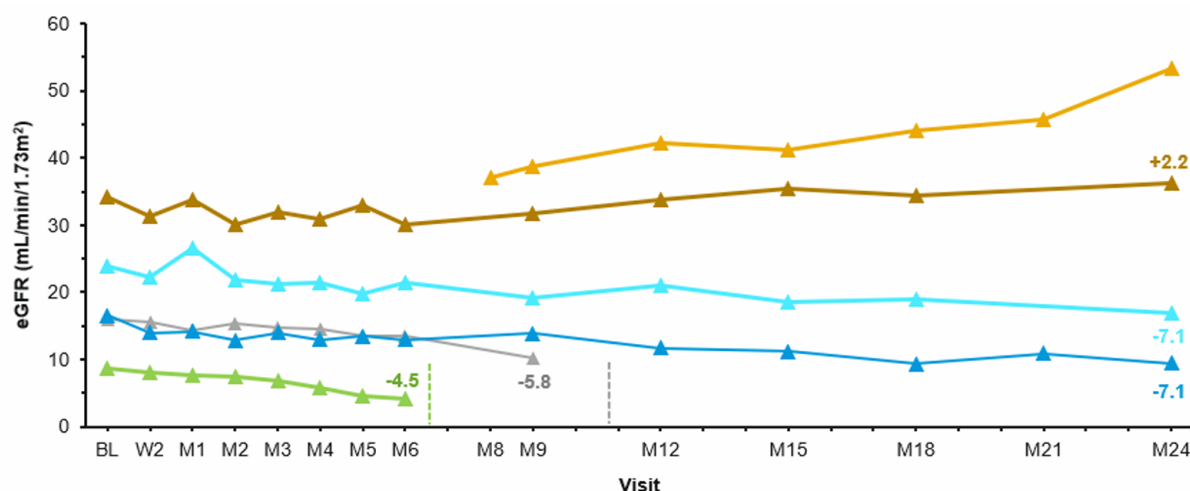
Drugorzędowym punktem końcowym w badaniu *ILLUMINATE-C* była zmiana wartości eGFR. Parametr ten oceniany był u chorych bez hemodializy w wywiadzie.

W 6. mies. obserwacji średnia wartość eGFR utrzymywała się na zbliżonym poziomie, obserwowanym na początku badania – raportowano zmniejszenie omawianego parametru o 3,4 ml/min/1,73 m² względem wartości początkowej (tj. wynoszącej 19,8 ml/min/1,73 m²).

Dane przedstawiono na poniższym rysunku oraz w tabeli poniżej.

Rysunek 32.

Wartość eGFR w czasie trwania badania u chorych w grupie A w wieku ≥12 mies.*



*Wyniki przedstawiono jedynie dla 5 chorych z grupy A, z uwagi na brak pomiarów eGFR na początku badania u pozostałych chorych. Pomiar eGFR u jednego chorego (żółty) rozpoczął się dopiero w M8, po osiągnięciu wieku 12 miesięcy. Wartości eGFR przed dializą są pokazane dla 2 chorych, którzy rozpoczęli dializy – do M9 (szary) i M6 (zielony), przerywane linie (szara i zielona) wskazują moment rozpoczęcia dializy u tych chorych.

Na wykresie przedstawiono dodatkowo rzeczywistą zmianę eGFR względem wartości wyjściowej w M24 (brązowy, jasnoniebieski, niebieski), w M9 (szary) i w M6 (zielony), tj. u 5 chorych.

Źródło: *ILLUMINATE-C* (Sellier-Leclerc 2025)

Tabela 40.

Wartość eGFR u chorych w grupie A w wieku ≥12 mies. na podstawie badania *ILLUMINATE-C*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	LUM (Grupa A)	
			Średnia (SD)	N
<i>ILLUMINATE-C</i> (Frishberg 2022)	Wartość eGFR [ml/min/1,73 m ²]	6 mies.	16,4 (9,8)	5

4.3.8. Występowanie złożeń w układzie moczowym

Wskaźnik zdarzeń związanych ze złoгами w układzie moczowym stanowił w badaniu *ILLUMINATE-C* drugorzędowy punkt końcowy. W grupie A zaobserwowano zmniejszenie wartości wskaźnika z 3,20 PY na 12 mies. przed wyrażeniem zgody na badanie do 1,48 PY w 6. mies. leczenia. W grupie B wskaźnik zdarzeń związanych ze złoгами w układzie moczowym był bliski zeru w 12 mies. przed wyrażeniem zgody na badanie (0,07 PY) oraz uległ redukcji do 0,00 PY w 6. mies. okres obserwacji. Należy podkreślić, że ww. różnice w częstości występowania zdarzeń związanych ze złoгами w układzie moczowym pomiędzy grupami analizowanymi w badaniu *ILLUMINATE-C* wynikają bezpośrednio z innego stopnia obciążenia chorobą – chorzy z grupy B to chorzy, którzy w momencie włączenia do badania byli poddawani hemodializie.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41.

Wskaźnik zdarzeń związanych ze złoгами w układzie moczowym grupie LUM na podstawie badania *ILLUMINATE-C*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	LUM	
			Wskaźnik PY (95% CI)	N
<i>ILLUMINATE-C</i> (Michael 2023)	12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu	Grupa A	3,20 (1,96; 5,22)	6
	Okres leczenia (6 mies.)		1,48 (0,55; 3,92)	
	12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu	Grupa B	0,07 (0,01; 0,71)	15
	Okres leczenia (6 mies.)		0,00 (0,00; 0,53)	

4.3.9. Występowanie nefrokalcynozy

W badaniu *ILLUMINATE-C* analizowano także zmianę stopnia nasilenia nefrokalcynozy względem wartości początkowych. Spośród 6 chorych w grupie A, nefrokalcynozę na początku badania zaobserwowano u 5 (83,3%) chorych. W 6. mies. obserwacji odnotowano poprawę łącznie u 3 (60,0%) chorych oraz brak zmian stopnia nasilenia nefrokalcynozy u 2 (40,0%) chorych w tej grupie.

W grupie B spośród 15 chorych, badania USG nerek na początku badania dostępne były dla 11 chorych. Nefrokalcynozę zaobserwowano u 2 chorych. Poprawę w 6. mies. obserwacji raportowano u wszystkich chorych z nefrokalcynozą w tej grupie.

Warto zaznaczyć, że u żadnego chorego w obydwu grupach nie zaobserwowano pogorszenia stopnia nasilenia nefrokalcynozy w 6. mies. obserwacji, a także, że poprawa stopnia nasilenia nefrokalcynozy nastąpiła u ponad połowy chorych w grupie A oraz u wszystkich chorych w grupie B, co świadczy o wysokiej skuteczności LUM w zakresie omawianego PK.

W poniższej tabeli przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 42.

Częstość występowania zmiany nasilenia stopnia nefrokalcynozy względem wartości początkowych na podstawie badania *ILLUMINATE-C*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Populacja	LUM	
				n (%)	N
Zmiana nasilenia nefrokalcynozy					
ILLUMINATE-C (Michael 2023)	Poprawa obustronna	6 mies.	Grupa A	2 (40,0)	5*
	Poprawa jednostronna			1 (20,0)	
	Pogorszenie jednostronne			0 (0,0)	
	Pogorszenie obustronne			0 (0,0)	
	Brak zmian			2 (40,0)	
	Poprawa obustronna		Grupa B	1 (50,0)	2*
	Poprawa jednostronna			1 (50,0)	
	Pogorszenie jednostronne			0 (0,0)	
	Pogorszenie obustronne			0 (0,0)	
	Brak zmian			0 (0,0)	

*zgodnie z podejściem autorów publikacji nie przedstawiano danych dla chorych bez nefrokalcynozy na początku badania. Spośród chorych, u których nie zaobserwowano nefrokalcynozy na początku badania (1 chory z grupy A oraz 9 chorych z grupy B), w 6 mies. okresu obserwacji u 1 chorego odnotowano pogorszenie obustronne, natomiast u żadnego chorego z grupy B nie wystąpiła nefrokalcynoza

4.4. Ocena skuteczności LUM na podstawie badań RWE

4.4.1. Martin-Higuera 2023

W badaniu ocenie poddano parametry moczu i osocza. W głównej części dokumentu przedstawiono istotne klinicznie punkty końcowe, tj.:

- zmianę stężenia szczawianów w moczu i osoczu;
- wartość stężenia szczawianów $<1,5 \times \text{GGN}$ oraz $<\text{GGN}$;
- zmianę wartości współczynnika eGFR;
- występowanie złogów w układzie moczowym i/lub nefrokalcynozy.

Wartości stężenia glikolu w moczu (U_{glyc}) i osoczu (P_{glyc}) oraz stężenia cytrynianów w moczu (U_{cit}) i osoczu (P_{cit}) oraz wyniki zależnie od stosowania witaminy B₆ przedstawiono natomiast w załączniku 11.4.3.

Analizy w badaniu przeprowadzono w podgrupach obejmujących chorych z zachowaną funkcją nerek oraz chorych poddanych dializie.

Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 18 miesięcy u 20 chorych z zachowaną funkcją nerek oraz 15 miesięcy u 13 chorych poddanych dializie.

4.4.1.1. Zmiana stężenia szczawianów w moczu

Wśród chorych z zachowaną funkcją nerek średnie stężenie szczawianów w moczu (UOx) uległo istotnej statystycznie redukcji względem wartości początkowej. W 18. mies. terapii LUM stężenie UOx zmniejszyło się o 65,7% względem wartości początkowej.

Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 43.
Procentowa zmiana stężenia szczawianów w moczu

Badanie	OBS (mediana)	Populacja	Punkt czasowy pomiaru	LUM		IS*
				Średnia (SD)	N	
Zmiana stężenia szczawianów w moczu [%]						
Martin-Higuera 2023	18 mies.	Chorzy z zachowaną funkcją nerek ogółem	3. mies.	-61,3 (b/d)	16	TAK p<0,001
			12. mies.	-61,8 (b/d)	15	TAK p<0,001
			18. mies.	-65,7 (b/d)	12	TAK p<0,001

*w związku z tym, że jest to badanie jednoramienne, autorzy określili czy zmiana względem wartości początkowej była istotna statystycznie

Autorzy badania zauważyli, że uzyskane wyniki różniły się w zależności od stosowania witaminy B₆. W grupie chorych, którzy jej nie stosowali, zaobserwowano większą procentową redukcję stężenia UOx względem wartości początkowej niż w grupie przyjmującej witaminę B₆. Równocześnie średnie stężenie UOx w kolejnych punktach czasowych było niższe w grupie stosującej witaminę B₆ w porównaniu do chorych jej nie stosujących. Warto jednak zaznaczyć, że początkowe stężenie UOx w grupie niestosującej witaminy B₆ było wyższe niż w grupie, która ją suplementowała. Wyniki w podgrupach zależnie od stosowania witaminy B₆ przedstawiono w załączniku 11.4.3.

4.4.1.2. Zmiana stężenia szczawianów w osoczu

U chorych z zachowaną funkcją nerek stężenie szczawianu w osoczu (POx) pozostawało stabilne w czasie trwania badania.

U chorych dializowanych średnie stężenie POx w 3. mies. terapii uległo istotnej redukcji (o 52,4%). Przy dawkowaniu kwartalnym LUM nie zaobserwowano istotnych zmian stężenia POx względem wartości początkowych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli oraz na rysunkach poniżej.

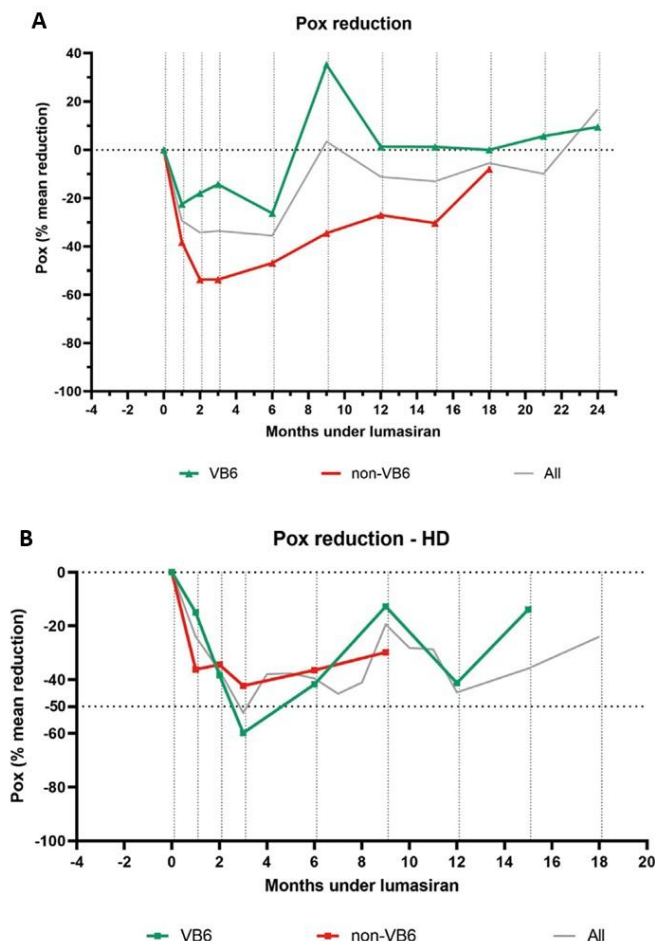
Tabela 44.
Procentowa zmiana stężenia szczawianów w osoczu

Badanie	OBS (mediana)	Populacja	Punkt czasowy pomiaru	LUM		IS*
				Średnia (SD)	N	
Zmiana stężenia szczawianów w osoczu [%]						
Martin-Higuera 2023	18 mies.	Chorzy z zachowaną funkcją nerek ogółem	3. mies.	-34,6 (b/d)	11	NIE 0,1<p<0,05
			12. mies.	-12,6 (b/d)	12	NIE
			18. mies.	-7,0 (b/d)	10	NIE
	15 mies.	Chorzy dializowani	3. mies.	-52,4 (b/d)	9	TAK p<0,01
			12. mies.	-44,7 (b/d)	6	NIE 0,1<p<0,05
			18. mies.	-24,0 (b/d)	3	NIE

*w związku z tym, że jest to badanie jednoramienne, autorzy określili czy zmiana względem wartości początkowej była istotna statystycznie

Rysunek 33.

Procentowa zmiana stężenia szczawianów w osoczu (A) u chorych z zachowaną funkcją nerek oraz (B) u chorych dializowanych



Źródło: *Martin-Higueras 2023*

Zmiana stężenia POx nie różniła się w zależności od stosowania witaminy B₆, jednak chorzy niestosujący witaminy B₆ mieli wyższe stężenie POx. Wyniki w podgrupach zależnie od stosowania witaminy B₆ przedstawiono w załączniku 11.4.3.

4.4.1.3. Wartość stężenia szczawianów <1,5×GGN oraz <GGN

Odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako:

- normalizacja UOx (wartość <GGN, tj. <0,5 mmol/1,73 m² na dobę);
- UOx zbliżone do normy (0,5 < UOx < 0,75 mmol/1,73 m² na dobę, czyli 1,5-krotność GGN);
- częściowa odpowiedź (UOx >0,75 mmol/1,73 m² na dobę, ale poniżej wartości początkowej).

Ocena odpowiedzi została zaplanowana w 3., 12. i 18. miesiącu od rozpoczęcia leczenia.

W czasie ostatniej wizyty kontrolnej stężenie UOx było prawidłowe u 3 chorych, zbliżone do normy u 7 chorych, a u 6 chorych przekraczało 1,5-krotność GGN ($>0,75 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2$ na dobę).

Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 45.

Częstość zmiany wartości stężenia szczawianów $<1,5 \times \text{GGN}$ oraz $< \text{GGN}$

Badanie	OBS (mediana)	Populacja	Punkt końcowy	Punkt czasowy pomiaru	LUM	
					n (%)	N
Wartość stężenia szczawianów <1,5×GGN oraz <GGN						
Martin- Higuera 2023	18 mies.	Chorzy z zachowaną funkcją nerek ogółem	Normalizacja UOx	3. mies.	4 (b/d)	b/d*
				12. mies.	4 (b/d)	
				18. mies.	5 (b/d)	
				Ostatnia wizyta kontrolna	3 (b/d)	
			UOx zbliżone do normy	3. mies.	6 (b/d)	
				12. mies.	5 (b/d)	
				18. mies.	3 (b/d)	
				Ostatnia wizyta kontrolna	7 (b/d)	
			Częściowa odpowiedź	3. mies.	6 (b/d)	
				12. mies.	6 (b/d)	
				18. mies.	4 (b/d)	
				Ostatnia wizyta kontrolna	6 (b/d)	

*nie wskazano ilu chorych poddano ocenie w danym punkcie czasowym

4.4.1.4. Zmiana wartości współczynnika eGFR

Po 18 miesiącach terapii LUM odnotowano istotną statystycznie poprawę eGFR, wartość wskaźnika wzrosła o 10,5%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46.

Procentowa zmiana wartości wskaźnika eGFR

Badanie	OBS (mediana)	Populacja	Punkt czasowy pomiaru	LUM		IS*
				Średnia (SD)	N	
Zmiana wartości wskaźnika eGFR [%]						
Martin-Higuera 2023	18 mies.	Chorzy z zachowaną	3. mies.	-0,56 (b/d)	15	NIE
			12. mies.	3,4 (b/d)	15	TAK p<0,05

Badanie	OBS (mediana)	Populacja	Punkt czasowy pomiaru	LUM		IS*
				Średnia (SD)	N	
		funkcją nerek ogółem	18. mies.	10,5 (b/d)	12	TAK p<0,05

*w związku z tym, że jest to badanie jednoramienne, autorzy określili czy zmiana względem wartości początkowej była istotna statystycznie

Większą poprawę wartości wskaźnika eGFR odnotowano w grupie niestosującej witaminy B₆ w porównaniu z grupą suplementującą tę witaminę. Wyniki w podgrupach zależnie od stosowania witaminy B₆ przedstawiono w załączniku 11.4.3.

4.4.1.5. Występowanie złożeń w układzie moczowym i/lub nefrokalcynozy

Kamica i/lub nefrokalcynoza występowały u wszystkich chorych na początku badania, z wyjątkiem jednego noworodka.

U jednego chorego nefrokalcynoza uległa pogorszeniu, u jednego chorego nastąpiła poprawa, a u pozostałych pozostała stabilna.

U sześciu chorych wystąpiły nowe kamienie, spontaniczne wydalanie lub konieczność ich usunięcia. U dwóch chorych kamienie powiększyły się mimo normalizacji UOx.

4.4.2. Sellier-Leclerc 2024 (DAILY-LUMA)

Do badania kwalifikowano chorych z rozpoznaną PH1, którzy stosowali LUM od początku programu ATU (tymczasowe pozwolenie na stosowanie) oraz w okresie po wprowadzeniu leku na rynek we Francji. Chorych przydzielono do następujących grup:

- DAILY-A chorzy w wieku ≥ 6 r.ż. z eGFR >45 ml/min/1,73 m² (z podziałem na dzieci w wieku 6-18 lat i dorosłych);
- DAILY-B chorzy w wieku <6 r.ż. z eGFR >45 ml/min/1,73 m²;
- DAILY-C chorzy w każdym wieku z eGFR <45 ml/min/1,73 m², w tym osoby dializowane.

W analizie uwzględniono chorych leczonych przez ≥ 24 miesiące.

Autorzy badania zbierali dane demograficzne, kliniczne, genetyczne, biologiczne, obrazowe oraz dotyczące leczenia. W niniejszej analizie zaprezentowano zatem istotne klinicznie punkty końcowe, tj.:

- stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w moczu;
- stężenie szczawianów w osoczu;
- wartość współczynnika eGFR;
- występowanie złogów w układzie moczowym i/lub nefrokalcynozy.

4.4.2.1. Stosunek stężenia szczawianów do kreatyniny

We wszystkich analizowanych podgrupach chorych stosunek stężenia szczawianów do kreatyniny uległ istotnej statystycznie redukcji względem wartości początkowej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47.

Ocena stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w moczu

Badanie	OBS (mediana)	Populacja	Punkt czasowy pomiaru	LUM		IS*
				Mediana (zakres)	N	
Stosunek stężenia szczawianów do kreatyniny w moczu [μmol/mmol]						
Sellier-Leclerc 2024	24 mies.	DAILY-A – dzieci	Wartość początkowa^	184 (48; 613)	13	TAK p=0,0039
			24. mies.	80 (20; 196)		
		DAILY-A – dorośli	Wartość początkowa^	134 (55; 187)	9	TAK p=0,0312
			24. mies.	71 (47; 112)		
		DAILY-B	Wartość początkowa^	638 (176; 2 211)	6	TAK p=0,0312
			24. mies.	177 (105; 267)		
Stosunek stężenia szczawianów do kreatyniny w moczu [×GGN]						
Sellier-Leclerc 2024	24 mies.	DAILY-A – dzieci	Wartość początkowa^	2,12 (0,48;6,13)	13	TAK p=0,0039
			24. mies.	1,00 (0,20; 1,96)		
		DAILY-A – dorośli	Wartość początkowa^	1,54 (0,94; 2,34)	9	TAK p=0,0312
			24. mies.	1,12 (0,63; 1,40)		
		DAILY-B	Wartość początkowa^	3,92 (1,76; 18,43)	6	TAK p=0,0312
			24. mies.	2,12 (1,38; 4,01)		

*w związku z tym, że jest to badanie jednoramienne, autorzy określili czy zmiana względem wartości początkowej była istotna statystycznie

[^]w związku z tym, że autorzy nie przedstawili zmiany stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny względem wartości początkowej, w celu lepszego zobrazowania efektu leczenia przedstawiono wartości początkowe oraz po 24 miesiącach terapii. Takie podejście umożliwia bardziej przejrzystą ocenę skuteczności interwencji

Wyniki dla prezentowanego punktu końcowego nie były dostępne dla podgrupy DAILY-C.

4.4.2.2. Stężenie szczawianów w osoczu

W podgrupie chorych dializowanych stężenie szczawianów w osoczu w 24. mies. obserwacji nie różniło się istotnie statystycznie w porównaniu do wartości początkowej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48.
Stężenie szczawianów w osoczu

Badanie	OBS (mediana)	Populacja	Punkt czasowy pomiaru	LUM		IS*
				Mediana (zakres)	N	
Stężenie szczawianów w osoczu [μmol/l]						
Sellier- Leclerc 2024	24 mies.	DAILY-C	Wartość początkowa^	110 (45; 192)	6	NIE
			24. mies.	91 (44; 121)		

*w związku z tym, że jest to badanie jednoramienne, autorzy określili czy zmiana względem wartości początkowej była istotna statystycznie

^w związku z tym, że autorzy nie przedstawili zmiany stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny względem wartości początkowej, w celu lepszego zobrazowania efektu leczenia przedstawiono wartości początkowe oraz po 24 miesiącach terapii. Takie podejście umożliwia bardziej przejrzystą ocenę skuteczności interwencji

Wyniki dla prezentowanego punktu końcowego nie były dostępne dla podgrupy DAILY-A i DAILY-B.

4.4.2.3. Wartość współczynnika eGFR

We wszystkich analizowanych podgrupach chorych wartość eGFR w 24. mies. obserwacji nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu do wartości początkowej.

Wyniki dla prezentowanego punktu końcowego nie były dostępne dla podgrupy DAILY-C.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49.
Ocena wartości współczynnika eGFR

Badanie	OBS	Populacja	Punkt czasowy pomiaru	LUM		IS*
				Mediana (zakres)	N	
Wartość współczynnika eGFR [ml/min/1,73 m²]						
Sellier- Leclerc 2024	24 mies.	DAILY-A – dzieci	Wartość początkowa^	101 (60; 128)	13	NIE
			24. mies.	90 (61; 141)		
		DAILY-A – dorośli	Wartość początkowa^	100 (51; 123)	9	NIE
			24. mies.	82 (55; 122)		

Badanie	OBS	Populacja	Punkt czasowy pomiaru	LUM		IS*
				Mediana (zakres)	N	
Wartość współczynnika eGFR [ml/min/1,73 m²]						
		DAILY-B	Wartość początkowa^	95 (58; 168)	6	b/d
			24. mies.	136 (113; 140)		

*w związku z tym, że jest to badanie jednoramienne, autorzy określili czy zmiana względem wartości początkowej była istotna statystycznie

[^]w związku z tym, że autorzy nie przedstawili zmiany stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny względem wartości początkowej, w celu lepszego zobrazowania efektu leczenia przedstawiono wartości początkowe oraz po 24 miesiącach terapii. Takie podejście umożliwia bardziej przejrzystą ocenę skuteczności interwencji

4.4.2.4. Występowanie złogów w układzie moczowym i nefrokalcynoza

Ze względu na niewielką liczbę chorych, w żadnej z analizowanych podgrup nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania złogów w układzie moczowym i/lub nefrokalcynoza. Mimo to stwierdzono, że:

- w podgrupie DAILY-A obejmującej dzieci – nasilenie nefrokalcynoza zmniejszyło się, podobnie jak liczba kamieni widocznych w badaniach USG nerek;
- w podgrupie DAILY-A obejmującej dorosłych – liczba kamieni nerkowych zmniejszyła się w badaniach USG nerek podczas obserwacji i nie stwierdzono nefrokalcynoza;
- w podgrupie DAILY-B – nefrokalcynoza uległa poprawie (a nawet zanikła), podobnie jak liczba kamieni w badaniach USG nerek.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50.

Występowanie złogów w układzie moczowym i nefrokalcynoza

Badanie	OBS	Populacja	Punkt końcowy	LUM	
				n (%)	N
Występowanie złogów w układzie moczowym i/lub nefrokalcynozy					
Sellier-Leclerc 2024	24 mies.	DAILY-A – dzieci	Złogi	6 (46,2)	13
			Nefrokalcynoza	4 (30,8)	
		DAILY-A – dorośli	Złogi	8 (88,9)	9
			Nefrokalcynoza	0 (0,0)	
		DAILY-B	Złogi	1 (16,7)	6
			Nefrokalcynoza	3 (50,0)	

Wyniki dla prezentowanego punktu końcowego nie były dostępne dla podgrupy DAILY-C.

4.4.3. Deesker 2025

Do badania włączono dorosłych oraz dzieci z PH1 leczonych w ramach krajowego programu dostępu do leków sierocych. Wszystkie dane chorych były rejestrowane w bazie danych OxalEurope za pośrednictwem platformy internetowej Castor EDC. Chorzy byli zobowiązani do wizyt co 3 miesiące w celu podania LUM i monitorowania. Dawka leku była zgodna z zalecaną w ChPL.

W ramach badania analizie poddano efekt działania LUM na podstawie średniej wartości stężenia szczawianów w moczu i osoczu. W publikacji przedstawiono wyniki dla 2 lat obserwacji chorych.

4.4.3.1. Efekt działania lumazyranu

W badaniu *Deesker 2025* efekt działania lumazyranu został sklasyfikowany według trzech kategorii:

- normalizacja – zdefiniowana jako wartość stężenia szczawianów w moczu $<0,5 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2$ na dobę lub stosunek szczawianu do kreatyniny $\leq 0,06 \text{ mmol}/\text{mmol}$ i stężenie szczawianów w osoczu $<6,8 \text{ } \mu\text{mol}/\text{l}$;
- znaczący efekt biochemiczny, ale bez normalizacji;
- efekt suboptymalny lub brak efektu.

Autorzy badania wskazali, że wszyscy chorzy leczeni LUM przez ponad rok wykazali znaczącą odpowiedź biochemiczną i kliniczną.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51.
Ocena efektu działania lumazyranu

Badanie	OBS	Populacja	Punkt końcowy	LUM	
				n (%)	N
Ocena efektu działania lumazyranu					
Deesker 2025	24 mies.	Ogółem	Normalizacja	3 (23,1)	13*
			Znaczący efekt biochemiczny, ale bez normalizacji	9 (69,2)	
			Efekt suboptymalny lub brak efektu	0 (0,0)	
			Ocena w toku	1 (7,7)	
		Grupa A	Normalizacja	3 (42,9)	7
			Znaczący efekt biochemiczny, ale bez normalizacji	4 (57,1)	
		Grupa B	Znaczący efekt biochemiczny, ale bez normalizacji	2 (100,0)	2

Badanie	OBS	Populacja	Punkt końcowy	LUM	
				n (%)	N
		Grupa C	Znaczący efekt biochemiczny, ale bez normalizacji	2 (100,0)	2
		Grupa D	Ocena w toku	1 (100,0)	1
		Grupa E	Znaczący efekt biochemiczny, ale bez normalizacji	1 (100,0)	1

*leczenie nie zostało wdrożone u 4 chorych (2 z grupy B oraz po 1 chorzy z grupy C i D)

4.4.3.2. Zmiana stężenia szczawianów

W badaniu wykazano, że leczenie LUM prowadziło do redukcji stężenia szczawianów w moczu o średnio 44-84% w przypadku chorych z eGFR >30 ml/min/1,73 m² oraz do redukcji stężenia szczawianów w osoczu o średnio 30-66% u chorych z eGFR <30 ml/min/1,73 m².

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52.
Procentowa zmiana stężenia szczawianów w moczu i osoczu

Badanie	OBS	Populacja	eGFR	Parametr	LUM	
					Wartość / zakres	N
Zmiana stężenia szczawianów w moczu (UOx) i osoczu (POx) [%]						
Deesker 2025	24 mies.	Grupa A	>30 ml/min/1,73 m ²	UOx	Zakres: -44; -84	7
		Grupa B		UOx	-63 i -81	2
		Grupa C	<30 ml/min/1,73 m ²	POx	-30 i -53	2
		Grupa D		UOx	-36	1
				POx	-27	
		Grupa E	Niewydolność nerek	POx	-66	1

4.5. Populacja chorych po przeszczepieniu

W badaniach włączonych do niniejszej analizy nie przedstawiono wyników dla podgrupy chorych wyróżnionej ze względu na przeszczepienie. Dostępne były wyłącznie dane dla pojedynczych chorych, w badaniu:

- *ILLUMINATE-C* – 2 chorych pochodzących z grupy B (leczeni hemodializą);
- *Martin-Higueras 2023* – 1 chory (16 lat) dializowany, który przeszedł przeszczepienie nerki i wątroby w innym ośrodku, i którego utracono z okresu obserwacji po 5. dawce LUM;
- *Sellier-Leclerc 2024* – 7 chorych dializowanych, którzy przeszli przeszczepienie przed drugim rokiem leczenia. W badaniu dostępne były wyłącznie dane przedstawione w postaci wykresu zawierającego trend POx;
- *Deesker 2025* – 1 z 3 chorych.

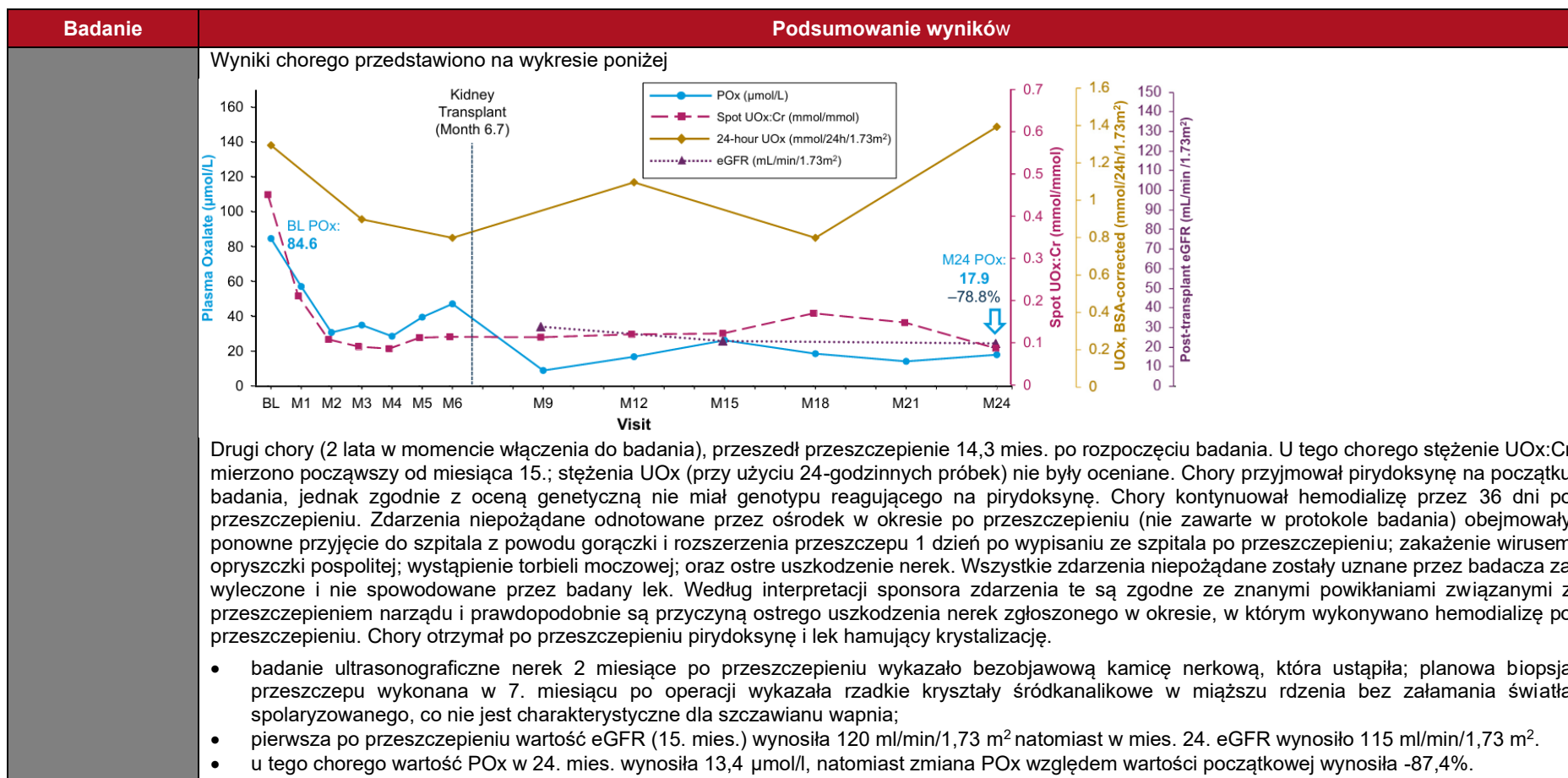
Dostępne dane choć ograniczone pod względem liczby chorych potwierdzają skuteczność terapii LUM również w populacji chorych po przebytym przeszczepieniu.

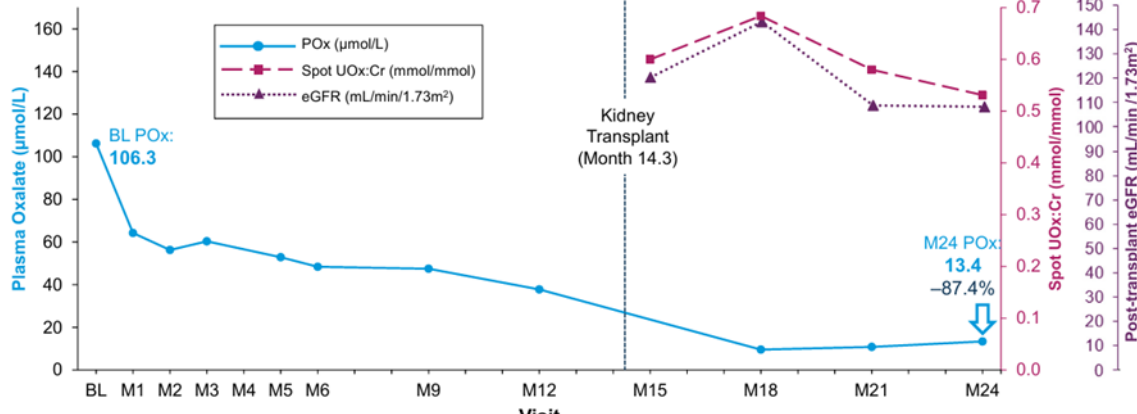
W celu uzupełnienia dowodów klinicznych w rozdziale 6 zaprezentowano dodatkowo opisy serii i pojedynczych przypadków, w tym obejmujące chorych leczonych LUM po przeszczepieniu.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53.
Podsumowanie wyników dla chorych po przeszczepieniu

Badanie	Podsumowanie wyników																																				
ILLUMINATE-C	Stężenie szczawianów w osoczu u 2 chorych po łączonym przeszczepieniu wątroby i nerki do 24. miesiąca trwania badania <table><caption>Plasma Oxalate Data (µmol/L)</caption><thead><tr><th>Visit</th><th>Patient 3</th><th>Patient 4</th></tr></thead><tbody><tr><td>BL</td><td>167.0</td><td>119.0</td></tr><tr><td>M1</td><td>110</td><td>80</td></tr><tr><td>M2</td><td>90</td><td>80</td></tr><tr><td>M3</td><td>105</td><td>70</td></tr><tr><td>M4</td><td>105</td><td>70</td></tr><tr><td>M5</td><td>35</td><td>60</td></tr><tr><td>M6</td><td>90</td><td>65</td></tr><tr><td>M9</td><td>30</td><td>68</td></tr><tr><td>M12</td><td>45</td><td>70</td></tr><tr><td>M15</td><td>45</td><td>14.4</td></tr><tr><td>M18</td><td>44.8</td><td>-</td></tr></tbody></table>	Visit	Patient 3	Patient 4	BL	167.0	119.0	M1	110	80	M2	90	80	M3	105	70	M4	105	70	M5	35	60	M6	90	65	M9	30	68	M12	45	70	M15	45	14.4	M18	44.8	-
	Visit	Patient 3	Patient 4																																		
	BL	167.0	119.0																																		
M1	110	80																																			
M2	90	80																																			
M3	105	70																																			
M4	105	70																																			
M5	35	60																																			
M6	90	65																																			
M9	30	68																																			
M12	45	70																																			
M15	45	14.4																																			
M18	44.8	-																																			
Pierwszy chory (44 lata w momencie włączenia do badania), przeszedł przeszczepienie 6,7 mies. po rozpoczęciu badania. Według oceny genetycznej miał on genotyp reagujący na pirydoksynę – chory ten przyjmował pirydoksynę na początku badania. Chory zaprzestał hemodializy 1 dzień po przeszczepieniu (otrzymał nerkę od dawcy w wieku >50 lat, miał nieoptymalną czynność przeszczepienia, a przebieg pooperacyjny był powikłany nefropatią przeszczepienia wywołaną przez ludzki wirus poliomawirusa 1, którą skutecznie wyleczono poprzez zmniejszenie immunosupresji. Biopsja pooperacyjna nie wykazała nawrotu nefropatii szczawianowej). Chory po przeszczepieniu otrzymywał pirydoksynę i terapię inhibitorami krystalizacji. - po przeszczepieniu eGFR pozostawał niski, ale stabilny i wynosił 24-34 ml/min/1,73 m²; - u tego chorego wartość POx w 24. mies. wynosiła 17,9 µmol/l, natomiast zmiana POx względem wartości początkowej wynosiła -78,8%.																																					



Badanie	Podsumowanie wyników																																																								
	Wyniki chorego przedstawiono na wykresie poniżej  <table><caption>Approximate data points from the graph</caption><thead><tr><th>Visit</th><th>POx (µmol/L)</th><th>Spot UOx:Cr (mmol/mmol)</th><th>eGFR (mL/min/1.73m²)</th></tr></thead><tbody><tr><td>BL</td><td>106.3</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>M1</td><td>65</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>M2</td><td>55</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>M3</td><td>60</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>M4</td><td>55</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>M5</td><td>50</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>M6</td><td>48</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>M9</td><td>48</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>M12</td><td>38</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>M15</td><td>10</td><td>0.65</td><td>120</td></tr><tr><td>M18</td><td>10</td><td>0.70</td><td>140</td></tr><tr><td>M21</td><td>12</td><td>0.55</td><td>110</td></tr><tr><td>M24</td><td>13.4</td><td>0.55</td><td>110</td></tr></tbody></table>	Visit	POx (µmol/L)	Spot UOx:Cr (mmol/mmol)	eGFR (mL/min/1.73m²)	BL	106.3	-	-	M1	65	-	-	M2	55	-	-	M3	60	-	-	M4	55	-	-	M5	50	-	-	M6	48	-	-	M9	48	-	-	M12	38	-	-	M15	10	0.65	120	M18	10	0.70	140	M21	12	0.55	110	M24	13.4	0.55	110
Visit	POx (µmol/L)	Spot UOx:Cr (mmol/mmol)	eGFR (mL/min/1.73m²)																																																						
BL	106.3	-	-																																																						
M1	65	-	-																																																						
M2	55	-	-																																																						
M3	60	-	-																																																						
M4	55	-	-																																																						
M5	50	-	-																																																						
M6	48	-	-																																																						
M9	48	-	-																																																						
M12	38	-	-																																																						
M15	10	0.65	120																																																						
M18	10	0.70	140																																																						
M21	12	0.55	110																																																						
M24	13.4	0.55	110																																																						
Deesker 2025	W badaniu dostępne były dane wyłącznie dla jednego z trzech chorych, którzy przeszli przeszczepienie. Był to chory z grupy C do której włączono chorych z eGFR <30 ml/min/1,73 m² i wariantem genetycznym zgodnym z brakiem odpowiedzi na leczenie witaminą B₆, a który przeszedł przeszczepienie nerki. Okres obserwacji wynosił 1,4 lat. - wartość eGFR po przeszczepieniu wynosiła 51,68 ml/min/1,73 m²; - wartość POx uległa redukcji względem wartości początkowej wynoszącej 218 µmol/l do wartości: 103 µmol/l po leczeniu LUM; 55 µmol/l po leczeniu LUM i nedosiranem; 10 µmol/l po leczeniu LUM i przeszczepieniu; - stężenie szczawianów uległo redukcji o 53%.																																																								

5. Ocena bezpieczeństwa lumazyranu

Ocena bezpieczeństwa lumazyranu stosowanego w leczeniu chorych na PH1 we wszystkich grupach wiekowych została przeprowadzona na podstawie wyników uzyskanych z badań eksperymentalnych *ILLUMINATE-A*, *ILLUMINATE-B* i *ILLUMINATE-C* oraz badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej: *DAILY-LUMA* (Sellier Leclerc 2024) oraz Deesker 2025.

Wyniki wraz z ich omówieniem przedstawiono w poniższych rozdziałach.

5.1. Ocena bezpieczeństwa LUM względem ECM na podstawie badania *ILLUMINATE-A*

Analiza bezpieczeństwa dla lumazyranu w porównaniu z ECM¹⁷ w badaniu *ILLUMINATE-A*, przedstawiona została na podstawie:

- wyniki z fazy zaślepionej badania (DB) trwającej 6 miesięcy (publikacji Gerrelfs 2021);
- wyniki z fazy przedłużenia badania (EP) dla okresu:
 - 12 miesięcy (publikacja Hulton 2022);
 - 24 miesięcy (poster Lieske 2022);
 - 36 miesięcy (publikacja Saland 2024);
 - 60 miesięcy (publikacja Saland 2025) – analiza końcowa.

Zgodnie z Protokołem do badania *ILLUMINATE-A* analizę statystyczną wyników opisano jedynie dla skuteczności leczenia LUM. Analiza statystyczna dot. bezpieczeństwa przedstawiona została w sposób opisowy. Na potrzeby niniejszego opracowania dokonano oszacowania parametrów OR i RD, ale biorąc pod uwagę powyższe, odstąpiono od oceny istotności statystycznej różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Wyniki bezpieczeństwa obejmujące fazę przedłużenia badania zostały przeprowadzone zgodnie z ich prezentacją przez autorów włączonych do analizy publikacji.

¹⁷ chorzy formalnie byli randomizowani do grup LUM i PLC, jednak ze względu na fakt, iż faktycznie kontynuowali stosowanie ustalonego postępowania klinicznego, w każdej z części raportu HTA grupa kontrolna będzie opisywana jako ECM (ang. *established clinical management*)

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- zdarzenia niepożądane;
- ciężkie zdarzenie niepożądane;
- zdarzenie niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.1.1. Zgony

Wyniki badania *ILLUMINATE-A* wskazują, że w czasie 6. miesięcy nie odnotowano żadnego przypadku zgonu zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 54.

Częstość występowania zgonów w badaniu *ILLUMINATE-A* (faza DB)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LUM		ECM		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
Zgon								
ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021)	6 mies.	Zgony ogółem	0 (0,0)	26	0 (0,0)	13	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,11, 0,11)

Zgonów nie raportowano również do 60. miesiąca fazy EP badania, co świadczy o długookresowym korzystnym profilu bezpieczeństwa LUM.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55.

Częstość występowania zgonów w badaniu *ILLUMINATE-A* (faza EP)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	LUM/LUM		ECM/LUM		LUM (ogółem)	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Zgon								
ILLUMINATE-A (Hulton 2022)	do 12 mies.	Zgony ogółem	0 (0,0)	26	0 (0,0)	13	0 (0,0)	39
ILLUMINATE-A (Lieske 2022)	do 24 mies.		0 (0,0)	26	0 (0,0)	13	0 (0,0)	39

Badanie	OBS	Punkt końcowy	LUM/LUM		ECM/LUM		LUM (ogółem)	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
<i>ILLUMINATE-A (Saland 2024)</i>	do 36 mies.		0 (0,0)	26	0 (0,0)	13	0 (0,0)	39
<i>ILLUMINATE-A (Saland 2025)</i>	do 60 mies.		0 (0,0)	26	0 (0,0)	13	0 (0,0)	39

5.1.2. Zdarzenia niepożądane ogółem

Zdarzenia niepożądane ogółem w 6. mies. wystąpiły u 22 (84,6%) spośród 26 chorych w grupie LUM oraz u 9 (69,2%) spośród 13 chorych w grupie ECM.

Wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie 6. mies. fazy DB badania miały nasilenie łagodne do umiarkowanego. AE prowadzące do przerywania leczenia raportowano wyłącznie u 1 (3,8%) chorego z grupy LUM, nie odnotowano natomiast AE o ciężkim stopniu nasilenia, ciężkich AE oraz AE prowadzących do przerywania udziału w badaniu w obydwu analizowanych grupach.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu *ILLUMINATE-A* (faza DB)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	LUM		ECM		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
Zdarzenia niepożądane (AE)								
ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021)	6 mies.	AE ogółem	22 (84,6)	26	9 (69,2)	13	2,44 (0,50; 11,96)	0,15 (-0,13; 0,44)
		AE o ciężkim stopniu nasilenia	0 (0,0)	26	0 (0,0)	13	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,11, 0,11)
		Ciężkie AE	0 (0,0)	26	0 (0,0)	13	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,11, 0,11)
		AE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	0 (0,0)	26	0 (0,0)	13	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,11, 0,11)
		AE prowadzące do przerwania leczenia	1 (3,8)	26	0 (0,0)	13	4,48 (0,07; 286,49)	0,04 (-0,09; 0,17)

Do 60. miesiąca zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u większości chorych. Stopień nasilenia większości z nich oceniono jako łagodny.

W czasie do 60. mies. badania *ILLUMINATE-A*, ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie LUM/LUM zareportowano u 5 (19,2%) chorych, a w grupie ECM/LUM u 1 (7,7%) chorego. Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia odnotowano u 4 (15,4%) chorych w grupie LUM/LUM, natomiast w grupie ECM/LUM nie raportowano takiego zdarzenia u żadnego z chorych. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowano tylko w grupie LUM/LUM u 1 chorego (3,8%) i wystąpiły one w pierwszych 6. miesiącach obserwacji. Raportowano również zdarzenia niepożądane związane z lekiem – w grupie LUM/LUM wystąpiły u 13 (50,0%) chorych, w grupie ECM/LUM u 6 (46,1%) chorych.

W grupie LUM/LUM do 60. mies. obserwacji AE prowadzące do przerwania leczenia odnotowano u 1 chorego (3,8%) – zdarzeniem tym było zmęczenie i zaburzenia koncentracji, uznane za niezwiązane z badanym lekiem. W badaniu nie odnotowano innych zdarzeń związanych z przerwaniem lub dyskontynuacją leczenia w czasie przyjmowania LUM.

Zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 57.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu *ILLUMINATE-A* (faza EP)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	LUM/LUM		ECM/LUM		LUM (ogółem)	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane (AE)								
ILLUMINATE-A (Hulton 2022)	12 mies.	AE ogółem	24 (92,3)	26	9 (69,2)	13	33 (84,6)	39
ILLUMINATE-A (Lieske 2022)	24 mies.		24 (92,3)	26	11 (84,6)	13	35 (89,7)	39
ILLUMINATE-A (Saland 2024)	36 mies.		24 (92,3)	26	12 (92,3)	13	36 (92,3)	39
ILLUMINATE-A (Saland 2025)	60 mies.		25 (96,2)	26	12 (92,3)	13	37 (94,9)	39
ILLUMINATE-A (Hulton 2022)	12 mies.	AE o ciężkim stopniu nasilenia	1 (3,8)	26	0 (0,0)	13	1 (2,6)*	39
ILLUMINATE-A (Lieske 2022)	24 mies.		2 (7,7)	26	0 (0,0)	13	2 (5,1)**	39
ILLUMINATE-A (Saland 2024)	36 mies.		2 (7,7)	26	0 (0,0)	13	2 (5,1)**	39
ILLUMINATE-A (Saland 2025)	60 mies.		4 (15,4)	26	0 (0,0)	13	4 (10,3)***	39
ILLUMINATE-A (Hulton 2022)	12 mies.	Ciężkie AE	1 (3,8)	26	0 (0,0)	13	1 (2,6)	39
ILLUMINATE-A (Lieske 2022)	24 mies.		3 (11,5)	26	0 (0,0)	13	3 (7,7)^	39

Badanie	OBS	Punkt końcowy	LUM/LUM		ECM/LUM		LUM (ogółem)	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
ILLUMINATE-A (Saland 2024)	36 mies.		3 (11,5)	26	1 (7,7)	13	4 (10,3)^	39
ILLUMINATE-A (Saland 2025)	60 mies.		5 (19,2)	26	1 (7,7)	13	6 (15,4)^	39
ILLUMINATE-A (Hulton 2022)	12 mies.	AE prowadzące do przerwania leczenia	1 (3,8)	26	0 (0,0)	13	1 (2,6)^	39
ILLUMINATE-A (Lieske 2022)	24 mies.		1 (3,8)	26	0 (0,0)	13	1 (2,6)^	39
ILLUMINATE-A (Saland 2024)	36 mies.		1 (3,8)	26	0 (0,0)	13	1 (2,6)^	39
ILLUMINATE-A (Saland 2025)	60 mies.		1 (3,8)	26	0 (0,0)	13	1 (2,6)^	39
Zdarzenia niepożądane związane z lekiem								
ILLUMINATE-A (Saland 2024)	36 mies.	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem	13 (50,0)	26	6 (46,2)	13	19 (48,7)	39
ILLUMINATE-A (Saland 2025)	60 mies.		13 (50,0)	26	6 (46,2)	13	19 (48,7)	39

*posocznica moczopochodna oraz powikłania po zabiegu, uznane na niezwiązane z badanym lekiem

**autorzy publikacji podali wartość n=8, jednak z uwagi na to, że wartości w kolumnie LUM (ogółem) obejmują sumę chorych ze zdarzeniami z grupy LUM/LUM oraz ECM/LUM zdecydowano o umieszczeniu w tabeli wartości n=3. Dane nie zostały dotychczas opublikowane w publikacji pełnotekstowej, w posterze nie umieszczono natomiast komentarza wyjaśniającego powstałą rozbieżność

5.1.3. Zdarzenia niepożądane występujące u ≥10% i ≥15% chorych

W badaniu *ILLUMINATE-A* przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące u ≥10% chorych w czasie 6 i 12 mies. oraz u ≥15% chorych w czasie 24, 36 oraz 60 mies.

W 6. mies. terapii najczęstszym zdarzeniem niepożądanym występującym w badaniu *ILLUMINATE-A* była reakcja w miejscu wstrzyknięcia. Raportowano ją u 38,5% chorych z grupy LUM oraz u żadnego chorego z grupy ECM.

Należy podkreślić, że zdarzenia te, miały nasilenie łagodne i przemijające i nie powodowały przerwania leczenia. Inne często zgłaszane zdarzenia niepożądane obejmowały ból głowy, nieżyt nosa oraz zakażenie górnych dróg oddechowych. Zdarzenia te, występowały częściej w grupie ECM niż LUM, co przemawia za korzystnym profilem bezpieczeństwa interwencji badanej.

Zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 58.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 10\%$ chorych w badaniu *ILLUMINATE-A* (faza DB)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	LUM		ECM		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021)	6 mies.	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*	10 (38,5)	26	0 (0,0)	13	7,14 (1,58; 32,15)	0,38 (0,18; 0,59)
Zaburzenia układu nerwowego								
ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021)	6 mies.	Ból głowy	3 (11,5)	26	3 (23,1)	13	0,43 (0,07; 2,54)	-0,12 (-0,38; 0,14)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021)	6 mies.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	2 (7,7)	26	2 (15,4)	13	0,46 (0,06; 3,69)	-0,08 (-0,30; 0,14)
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia								
ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021)	6 mies.	Nieżyt nosa	2 (7,7)	26	2 (15,4)	13	0,46 (0,06; 3,69)	-0,08 (-0,30; 0,14)

*obejmuje reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból, rumień i dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia

W czasie do 24 mies. obserwacji, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia o przemijającym charakterze (z występującym rumieniem, bólem, świądem oraz obrzękiem) oraz ból brzucha ocenione jako AE o łagodnym stopniu nasilenia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały u zbliżonego odsetka chorych kontynuujących terapię LUM oraz stosujących LUM po uprzednim stosowaniu ECM w obydwu analizowanych okresach obserwacji (odpowiednio 42,3% i 46,2% oraz 38,5% i 46,2% do 12. i 24. mies. terapii). W czasie 36 oraz 60 mies. reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły odpowiednio u 46,2% w grupie ECM/LUM i 50,0% w grupie LUM/LUM oraz 38,5% w grupie ECM/LUM oraz u 34,6% w grupie LUM/LUM¹⁸. Świadczy to o długookresowym korzystnym profilu bezpieczeństwa LUM.

Do 24. mies. obserwacji nie odnotowano wzrostu częstości występowania bólu brzucha zarówno u chorych w grupie LUM/LUM jak i ECM/LUM, w porównaniu z 12. mies. okresem badania. W czasie 36 i 60. mies. obserwacji ból brzucha zgłoszono odpowiednio u 20,5% i 23,1% chorych stosujących LUM.

¹⁸ Rozbieżność w częstości może wynikać z faktu, że w czasie 36 mies. zdarzenia niepożądane zostały przypisane do ogólnego terminu „reakcje w miejscu wstrzyknięcia” lub zdarzenia zgłoszone przez ośrodki jako reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Dodatkowo dla danych po 60 mies. wskazano, iż wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia wszystkie były przejściowe, miały łagodny przebieg i ustąpiły bez następstw

Dodatkowo podano informację, że w czasie 12 mies. nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian w badaniach laboratoryjnych (w tym testach czynnościowych wątroby), parametrach życiowych lub wynikach badań elektrokardiograficznych.

Zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 59.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 10\%$ chorych w czasie 12 mies. oraz u $\geq 15\%$ chorych w czasie 24, 36 i 60 mies. w badaniu ILLUMINATE-A (faza EP)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	LUM/LUM		ECM/LUM		LUM (ogółem)	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia żołądka i jelit								
ILLUMINATE-A (Hulton 2022)	12 mies.	Ból brzucha	6 (23,1)	26	1 (7,7)	13	7 (17,9)	39
ILLUMINATE-A (Lieske 2022)	24 mies.		6 (23,1)	26	1 (7,7)	13	7 (17,9)	39
ILLUMINATE-A (Saland 2024)	36 mies.		7 (26,9)	26	1 (7,7)	13	8 (20,5)	39
ILLUMINATE-A (Saland 2025)	60 mies.		8 (30,8)	26	1 (7,7)	13	9 (23,1)	39
Zaburzenia układu nerwowego								
ILLUMINATE-A (Hulton 2022)	12 mies.	Ból głowy	4 (15,4)	26	0 (0,0)	13	4 (10,3)	39
ILLUMINATE-A (Lieske 2022)	24 mies.		5 (19,2)	26	2 (15,4)	13	7 (17,9)	39
ILLUMINATE-A (Saland 2024)	36 mies.		5 (19,2)	26	2 (15,4)	13	7 (17,9)	39
ILLUMINATE-A (Saland 2025)	60 mies.		5 (19,2)	26	2 (15,4)	13	7 (17,9)	39
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
ILLUMINATE-A (Hulton 2022)	12 mies.	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*	11 (42,3)	26	5 (38,5)	13	16 (41,0)	39
ILLUMINATE-A (Lieske 2022)	24 mies.		12 (46,2)	26	6 (46,2)	13	18 (46,2)	39
ILLUMINATE-A (Saland 2024)	36 mies.		13 (50,0)	26	6 (46,2)	13	19 (48,7)	39**
ILLUMINATE-A (Saland 2025)	60 mies.		9 (34,6)	26	5 (38,5)	13	14 (35,9)	39***
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
ILLUMINATE-A (Hulton 2022)	12 mies.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	3 (11,5)	26	1 (7,7)	13	4 (10,3)	39
ILLUMINATE-A (Saland 2024)	36 mies.	COVID-19	3 (11,5)	26	3 (23,1)	13	6 (15,4)	39

Badanie	OBS	Punkt końcowy	LUM/LUM		ECM/LUM		LUM (ogółem)	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
<i>ILLUMINATE-A (Saland 2025)</i>	60 mies.		4 (15,4)	26	4 (30,8)	13	8 (20,5)	39
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia								
<i>ILLUMINATE-A (Hulton 2022)</i>	12 mies.	Nieżyt nosa	2 (7,7)	26	2 (15,4)	13	4 (10,3)	39

*obejmuje reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból, rumień i dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia

**zdefiniowane jako AE, które zostały przypisane do kategorii ogólnej „reakcje w miejscu wstrzyknięcia” lub jako zdarzenia zgłoszone przez ośrodki jako reakcje w miejscu wstrzyknięcia

***wszystkie były przemijające, uznane za łagodne pod względem nasilenia i ustąpiły bez następstw

5.2. Ocena bezpieczeństwa LUM na podstawie badania *ILLUMINATE-B*

Analiza bezpieczeństwa lumazyranu (LUM) w leczeniu chorych w wieku <6. r.ż. z pierwotną hiperoksalurią typu 1 (PH1) została przeprowadzona na podstawie wyników jednoramiennego badania *ILLUMINATE-B* przedstawionych w publikacjach *Sas 2022*, *Hayes 2023* oraz *Frishberg 2024*.

W badaniu *ILLUMINATE-B* wyniki przedstawiono dla 6, 12 i 30 mies. obserwacji.

Analizę bezpieczeństwa zaprezentowano dla chorych ogółem oraz dodatkowo w podziale na kohorty chorych uzależnionych od masy ciała: <10 kg, 10 - <20 kg, ≥20 kg.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę LUM. Wyniki bezpieczeństwa w badaniu *ILLUMINATE-B* zostały przeprowadzone zgodnie z ich prezentacją przez autorów włączonych do analizy publikacji.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia;
- zdarzenia niepożądane (AE), w tym:
 - AE prowadzące do przerwania leczenia;
 - AE prowadzące do przerwania udziału w badaniu;
 - AE występujące u ≥3 chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W badaniu *ILLUMINATE-B* do 30. mies. obserwacji nie odnotowano żadnego zgonu. W analizowanych okresach obserwacji zdarzenia niepożądane (AE) wystąpiły u wszystkich chorych i ocenione zostały jako AE o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego raportowano u 1 chorego (5,6%) o masie ciała ≥ 20 kg. Należy podkreślić, że zdarzeniem tym było zakażenie wirusowe o umiarkowanym stopniu nasilenia, które nie zostało uznane za związane z leczeniem i wystąpiło w czasie pierwszych 6. miesięcy obserwacji.

Do 30. mies. nie odnotowano żadnego przypadku zdarzenia niepożądanego o ciężkim stopniu nasilenia, AE prowadzących do przerwania leczenia oraz prowadzących do przerwania udziału w badaniu, zarówno w populacji ogółem, jak i w wyodrębnionych kohortach chorych.

W czasie do 30. mies. obserwacji działania niepożądane wystąpiły u 5 (27,8%) chorych i obejmowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przejściowy wzrost stężenia bilirubiny we krwi oraz bóle głowy. Oprócz reakcji w miejscu wstrzyknięcia u 1 (5,6%) chorego wystąpił przemijający wzrost bilirubiny we krwi oraz również u 1 chorego (5,6%) ból głowy.

U jednego chorego wystąpiło zdarzenie niepożądane polegające na obniżeniu stężenia wodorowęglanów we krwi, które – zdaniem badacza – nie było związane z podawaniem LUM.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60.
Profil bezpieczeństwa na podstawie badania *ILLUMINATE-B*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LUM, <10 kg		LUM, 10 - <20 kg		LUM, ≥20 kg		LUM, ogółem	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Zgony										
ILLUMINATE-B (Sas 2022)	6 mies.	Zgony	0 (0,0)	3	0 (0,0)	12	0 (0,0)	3	0 (0,0)	18
ILLUMINATE-B (Hayes 2023)	12 mies.		0 (0,0)	3	0 (0,0)	12	0 (0,0)	3	0 (0,0)	18
ILLUMINATE-B (Frishberg 2024)	30 mies.		b/d	3	b/d	12	b/d	3	0 (0,0)	18
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
ILLUMINATE-B (Sas 2022)	6 mies.		0 (0,0)	3	0 (0,0)	12	1 (33,3)	3	1 (5,6)	18

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LUM, <10 kg		LUM, 10 - <20 kg		LUM, ≥20 kg		LUM, ogółem	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
ILLUMINATE-B (Hayes 2023)	12 mies.	Ciężkie zdarzenia niepożądane	0 (0,0)	3	0 (0,0)	12	1 (33,3)	3	1 (5,6)*	18
ILLUMINATE-B (Frishberg 2024)	30 mies.		b/d	3	b/d	12	b/d	3	1 (5,6)*	18
Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia										
ILLUMINATE-B (Sas 2022)	6 mies.	Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia	0 (0,0)	3	0 (0,0)	12	0 (0,0)	3	0 (0,0)	18
ILLUMINATE-B (Hayes 2023)	12 mies.		0 (0,0)	3	0 (0,0)	12	0 (0,0)	3	0 (0,0)	18
ILLUMINATE-B (Frishberg 2024)	30 mies.		b/d	3	b/d	12	b/d	3	0 (0,0)	18
Zdarzenia niepożądane										
ILLUMINATE-B (Sas 2022)	6 mies.	AE ogółem	3 (100,0)	3	12 (100,0)	12	3 (100,0)	3	18 (100,0)	18
ILLUMINATE-B (Hayes 2023)	12 mies.		3 (100,0)	3	12 (100,0)	12	3 (100,0)	3	18 (100,0)	18
ILLUMINATE-B (Frishberg 2024)	30 mies.		b/d	3	b/d	12	b/d	3	18 (100,0)	18
ILLUMINATE-B (Sas 2022)	6 mies.	AE prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	3	0 (0,0)	12	0 (0,0)	3	0 (0,0)	18
ILLUMINATE-B (Hayes 2023)	12 mies.		0 (0,0)	3	0 (0,0)	12	0 (0,0)	3	0 (0,0)	18
ILLUMINATE-B (Frishberg 2024)	30 mies.		b/d	3	b/d	12	b/d	3	0 (0,0)	18
ILLUMINATE-B (Sas 2022)	6 mies.	AE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	0 (0,0)	3	0 (0,0)	12	0 (0,0)	3	0 (0,0)	18
ILLUMINATE-B (Hayes 2023)	12 mies.		0 (0,0)	3	0 (0,0)	12	0 (0,0)	3	0 (0,0)	18
ILLUMINATE-B (Frishberg 2024)	30 mies.		b/d	3	b/d	12	b/d	3	0 (0,0)	18
Działania niepożądane										
ILLUMINATE-B (Sas 2022)	6 mies.	Działania niepożądane ogółem	b/d	3	b/d	12	b/d	3	3 (16,7)	18
ILLUMINATE-B (Hayes 2023)	12 mies.		b/d	3	b/d	12	b/d	3	3 (16,7)	18
ILLUMINATE-B (Frishberg 2024)	30 mies.		b/d	3	b/d	12	b/d	3	5 (27,8)*	18
ILLUMINATE-B (Sas 2022)	6. mies.	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	b/d	3	b/d	12	b/d	3	2 (11,1)	18
ILLUMINATE-B (Hayes 2023)	12 mies.		b/d	3	b/d	12	b/d	3	2 (11,1)	18
ILLUMINATE-B (Frishberg 2024)	30 mies.		b/d	3	b/d	12	b/d	3	3 (16,7)	18
ILLUMINATE-B (Sas 2022)	6. mies.	Ból głowy	b/d	3	b/d	12	b/d	3	1 (5,6)	18

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LUM, <10 kg		LUM, 10 - <20 kg		LUM, ≥20 kg		LUM, ogółem	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
<i>ILLUMINATE-B</i> (Hayes 2023)	12 mies.		b/d	3	b/d	12	b/d	3	1 (5,6)	18
<i>ILLUMINATE-B</i> (Frishberg 2024)	30 mies.		b/d	3	b/d	12	b/d	3	1 (5,6)	18
<i>ILLUMINATE-B</i> (Frishberg 2024)	30 mies.	Przemijający wzrost bilirubiny we krwi	b/d	3	b/d	12	b/d	3	1 (5,6)	18

*zakażenie wirusowe o umiarkowanym nasileniu, uznane przez badacza za niezwiązane z leczeniem, które wystąpiło podczas pierwszych 6. mies. terapii

**działania niepożądane związane z leczeniem obejmowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przejściowy wzrost stężenia bilirubiny we krwi oraz ból głowy

5.2.2. Zdarzenia niepożądane występujące u ≥3 chorych

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (tj. występujących u ≥3 chorych) zaliczono gorączkę, nieżyt nosa, zakażenie górnych dróg oddechowych, wymioty oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Dane szczegółowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61.

Zdarzenia niepożądane występujące u ≥3 chorych w badaniu *ILLUMINATE-B*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LUM, <10 kg		LUM, 10 - <20 kg		LUM, ≥20 kg		LUM, ogółem	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
ILLUMINATE-B (Sas 2022)	6 mies.	Gorączka	1 (33,3)	3	4 (33,3)	12	1 (33,3)	3	6 (33,3)	18
ILLUMINATE-B (Hayes 2023)	12 mies.		2 (66,7)	3	4 (33,3)	12	2 (66,7)	3	8 (44,4)	18
ILLUMINATE-B (Hayes 2023)	12 mies.	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	0 (0,0)	3	2 (16,7)	12	1 (33,3)	3	3 (16,7)	18
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
ILLUMINATE-B (Sas 2022)	6 mies.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	0 (0,0)	3	2 (16,7)	12	1 (33,3)	3	3 (16,7)	18
ILLUMINATE-B (Hayes 2023)	12 mies.		1 (33,3)	3	2 (16,7)	12	1 (33,3)	3	4 (22,2)	18
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
ILLUMINATE-B (Sas 2022)	6 mies.	Nieżyt nosa	1 (33,3)	3	3 (25,0)	12	0 (0,0)	3	4 (22,2)	18
ILLUMINATE-B (Hayes 2023)	12 mies.		1 (33,3)	3	3 (25,0)	12	0 (0,0)	3	4 (22,2)	18

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LUM, <10 kg		LUM, 10 - <20 kg		LUM, ≥20 kg		LUM, ogółem	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia żołądka i jelit										
ILLUMINATE-B (Sas 2022)	6 mies.	Wymioty	1 (33,3)	3	2 (16,7)	12	0 (0,0)	3	3 (16,7)	18
ILLUMINATE-B (Hayes 2023)	12 mies.		1 (33,3)	3	2 (16,7)	12	2 (66,7)	3	5 (27,8)	18

5.3. Ocena bezpieczeństwa LUM na podstawie badania *ILLUMINATE-C*

Analiza bezpieczeństwa dla lumazyranu w badaniu *ILLUMINATE-C*, przedstawiona została na podstawie publikacji *Michael 2023*, *Frishberg 2022* oraz *Sellier Leclerc 2025*.

W badaniu *ILLUMINATE-C* wyniki przedstawiono dla 6, 12 i 24 mies. obserwacji.

Zgodnie z Protokołem do badania *ILLUMINATE-C* analizę statystyczną dot. bezpieczeństwa przedstawiono w sposób opisowy, dla chorych ogółem oraz w podziale na grupy A i B w zależności od otrzymywania hemodializy w momencie przystąpienia do badania.

Biorąc pod uwagę powyższe podejście do analizy statystycznej w badaniu *ILLUMINATE-C* odstąpiono od opracowywania oszacowań parametrów OR i RD oraz oceny istotności statystycznej różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Wyniki bezpieczeństwa badania zostały przeprowadzone zgodnie z ich prezentacją przez autorów włączonych do analizy publikacji.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- zdarzenia niepożądane;
- ciężkie zdarzenie niepożądane;
- zdarzenie niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.3.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Do 24. mies. w badaniu *ILLUMINATE-C* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, wśród chorych leczonych LUM. Dane potwierdzają korzystny długookresowy profil bezpieczeństwa LUM.

W 12. mies. w grupie B odnotowano 2 (13,3%) zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i przerwania udziału w badaniu spowodowane przeszczepieniem wątroby/nerki. Jednakże chorzy z tej grupy byli poddani hemodializie w momencie rozpoczęcia badania, stąd wnioskować można, iż byli oni bardziej obciążeni chorobą w porównaniu do grupy A, w której nie było konieczności stosowania hemodializy, co mogło przyczynić się do zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

W 24-mies. okresie obserwacji zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u wszystkich chorych. W grupie LUM SAE, AE o ciężkim nasileniu oraz AE prowadzące do przerwania leczenia i udziału w badaniu ogółem wystąpiły odpowiednio u 71,4%, 52,4% i 9,5% chorych. Dodatkowo autorzy publikacji wskazali, że najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem obejmowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które miały łagodny przebieg. W fazie przedłużonej badania nie raportowano wystąpienia nowych zdarzeń niepożądanych związanych z reakcjami w miejscu wstrzyknięcia.

Nie zaobserwowano ciężkich lub o ciężkim nasileniu zdarzeń niepożądanych.

Przedstawiony ogólny profil bezpieczeństwa LUM, w tym brak zgonów oraz ciężkich/o ciężkim nasileniu działań niepożądanych wskazuje na długoterminowe bezpieczeństwo badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 62.
Profil bezpieczeństwa na podstawie badania *ILLUMINATE-C*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Grupa A		Grupa B		LUM, ogółem	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Zgony								
ILLUMINATE-C (Michael 2023)	6 mies.	Zgony ogółem	0 (0,0)	6	0 (0,0)	15	0 (0,0)	21
ILLUMINATE-C (Frishberg 2022)	12 mies.		0 (0,0)	6	0 (0,0)	15	0 (0,0)	21

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Grupa A		Grupa B		LUM, ogółem	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
<i>ILLUMINATE-C (Sellier Leclerc 2025)</i>	24 mies.		0 (0,0)	6	0 (0,0)	15	0 (0,0)	21
Zdarzenia niepożądane (AE)								
<i>ILLUMINATE-C (Michael 2023)</i>	6 mies.	AE ogółem	5 (83,3)	6	12 (80,0)	15	17 (81,0)	21
<i>ILLUMINATE-C (Frishberg 2022)</i>	12 mies.		5 (83,3)	6	14 (93,3)	15	19 (90,5)	21
<i>ILLUMINATE-C (Sellier Leclerc 2025)</i>	24 mies.		6 (100,0)	6	15 (100,0)	15	21 (100,0)	21
<i>ILLUMINATE-C (Michael 2023)</i>	6 mies.	AE o ciężkim stopniu nasilenia	0 (0,0)	6	3 (20,0)	15	3 (14,3)	21
<i>ILLUMINATE-C (Frishberg 2022)</i>	12 mies.		1 (16,7)	6	6 (40,0)	15	7 (33,3)*	21
<i>ILLUMINATE-C (Sellier Leclerc 2025)</i>	24 mies.		3 (50,0)	6	8 (53,3)	15	11 (52,4)*	21
<i>ILLUMINATE-C (Michael 2023)</i>	6 mies.	Ciężkie AE	1 (16,7)	6	5 (33,3)	15	6 (28,6)	21
<i>ILLUMINATE-C (Frishberg 2022)</i>	12 mies.		2 (33,3)	6	11 (73,3)	15	13 (61,9)**	21
<i>ILLUMINATE-C (Sellier Leclerc 2025)</i>	24 mies.		3 (50,0)	6	11 (73,3)	15	15 (71,4)^	21
<i>ILLUMINATE-C (Michael 2023)</i>	6 mies.	AE prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	6	0 (0,0)	15	0 (0,0)	21
<i>ILLUMINATE-C (Frishberg 2022)</i>	12 mies.		0 (0,0)	6	2 (13,3)	15	2 (9,5)^^	21
<i>ILLUMINATE-C (Michael 2023)</i>	6 mies.	AE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	0 (0,0)	6	0 (0,0)	15	0 (0,0)	21
<i>ILLUMINATE-C (Frishberg 2022)</i>	12 mies.		0 (0,0)	6	2 (13,3)	15	2 (9,5)^^	21
<i>ILLUMINATE-C (Sellier Leclerc 2025)</i>	24 mies.	AE prowadzące do przerwania leczenia i udziału w badaniu	0 (0,0)	6	2 (13,3)	15	2 (9,5)^^	21
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem								
<i>ILLUMINATE-C (Sellier Leclerc 2025)</i>	24 mies.	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	b/d	6	b/d	15	5 (23,8)	21

* zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu, które wystąpiły u 2 chorych, obejmowały przeszczepienie wątroby/nerki oraz przeszczepienie nerki. U 1 chorego zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu obejmowały: samoistny krwiak, zakrzepicę związaną z urządzeniem, gorączkę, opryszczkę, zakrzepicę przetoki tętniczo-żylną, powikłania po przeszczepieniu, wzrost stężenia kreatyniny we krwi, drgawki, ostre uszkodzenie nerek, torbiel moczową, operację zatoki tętniczo-żylną oraz wszczepienie urządzenia do dializy. Żadne z tych zdarzeń nie zostało uznane za związane z leczeniem

** ciężkim zdarzeniem niepożądanym, które wystąpiło u 4 chorych była gorączka. Ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u 2 chorych, obejmowały infekcję związaną z urządzeniem,

przeszczepienie wątroby/nerki oraz przeszczepienie nerki. Żadne z poważnych zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane za związane z lumazyranem

[^] 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

^{^^2} AE, które doprowadziły do przerwania leczenia i przerwania udziału w badaniu, dotyczyły przeszczepienia wątroby/nerki

5.3.2. Zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 2 chorych

W badaniu *ILLUMINATE-C* przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 2 chorych w okresie obserwacji do 24. mies.

W 6. mies. terapii najczęstszymi AE występującymi u ≥ 2 chorych były gorączka i reakcje w miejscu wstrzyknięcia raportowane odpowiednio u 28,6% i 23,8% chorych. Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Do innych często zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały zakażenia związane z urządzeniem, wymioty i biegunka. Dodatkowo podano informację, że w czasie 6 mies. nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian w badaniach laboratoryjnych (w tym badaniach hematologicznych, badaniach chemicznych krwi, testach czynnościowych wątroby i nerek), parametrach życiowych, badaniach fizycznych lub elektrokardiograficznych.

Częstość występowania gorączki w 12 mies. obserwacji wzrosła i odnotowano ją ogółem u 8 (38,1%) chorych leczonych LUM. W fazie przedłużonej badania nie raportowano wystąpienia nowych zdarzeń niepożądanych związanych z reakcjami w miejscu wstrzyknięcia. Najczęstsze działania niepożądane obejmowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Obserwowano je u 5 (23,8%) spośród 21 chorych w 12 mies. okresu obserwacji. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały charakter łagodny i przemijający, a do najczęstszych związanych z nimi objawów należały rumień, przebarwienia oraz krwaki w miejscu wstrzyknięcia.

W trakcie 24 mies. obserwacji nie raportowano nowych przypadków wystąpienia gorączki oraz nowych zdarzeń niepożądanych związanych z reakcjami w miejscu wstrzyknięcia. Najczęściej zgłaszanymi AE podczas 24. mies. czasu obserwacji były: gorączka (38,1%), biegunka (28,6%) oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia (23,8%).

Zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 2 chorych, we wszystkich okresach obserwacji występowały częściej w grupie B niż A, co może korelować z koniecznością hemodializy

u chorych z tej grupy oraz większym obciążeniem chorobą na początku badania. Wniosek ten przemawia za korzystnym profilem bezpieczeństwa interwencji badanej.

Zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 63.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących u ≥ 2 chorych w badaniu ILLUMINATE-C

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Grupa A		Grupa B		LUM, ogółem*	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
ILLUMINATE-C (Michael 2023)	6 mies.	Zakażenia związane z urządzeniem	0 (0,0)	6	2 (13,3)	15	2 (9,5)	21
ILLUMINATE-C (Frishberg 2022)	12 mies.		0 (0,0)	6	3 (20,0)	15	3 (14,3)	21
ILLUMINATE-C (Sellier Leclerc 2025)	24 mies.	Zakażenie w miejscu założenia cewnika	0 (0,0)	6	2 (13,3)	15	2 (9,5)	21
ILLUMINATE-C (Frishberg 2022)	12 mies.	Zakażenie ucha	0 (0,0)	6	2 (13,3)	15	2 (9,5)	21
ILLUMINATE-C (Sellier Leclerc 2025)	24 mies.		0 (0,0)	6	2 (13,3)	15	2 (9,5)	21
ILLUMINATE-C (Frishberg 2022)	12 mies.	Zakażenie SARS-CoV-2	0 (0,0)	6	2 (13,3)	15	2 (9,5)	21
ILLUMINATE-C (Sellier Leclerc 2025)	24 mies.		0 (0,0)	6	2 (13,3)	15	2 (9,5)	21
ILLUMINATE-C (Sellier Leclerc 2025)	24 mies.	COVID-19	0 (0,0)	6	2 (13,3)	15	4 (19,0)	21
ILLUMINATE-C (Sellier Leclerc 2025)	24 mies.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (16,7)	6	1 (6,7)	15	3 (14,3)	21
ILLUMINATE-C (Sellier Leclerc 2025)	24 mies.	Zapalenie spojówek	0 (0,0)	6	2 (13,3)	15	2 (9,5)	21
ILLUMINATE-C (Sellier Leclerc 2025)	24 mies.	Zapalenie migdałków	1 (16,7)	6	1 (6,7)	15	2 (9,5)	21
Zaburzenia krwi i układu chłonnego								
ILLUMINATE-C (Frishberg 2022)	12 mies.	Niedokrwistość	1 (16,7)	6	2 (13,3)	15	3 (14,3)	21
ILLUMINATE-C (Sellier Leclerc 2025)	24 mies.		1 (16,7)	6	2 (13,3)	15	4 (19,0)	21
Zaburzenia żołądka i jelit								
ILLUMINATE-C (Michael 2023)	6 mies.	Wymioty	1 (16,7)	6	1 (6,7)	15	2 (9,5)	21
ILLUMINATE-C (Sellier Leclerc 2025)	24 mies.		2 (33,3)	6	1 (6,7)	15	4 (19,0)	21
ILLUMINATE-C (Michael 2023)	6 mies.	Biegunka	0 (0,0)	6	2 (13,3)	15	2 (9,5)	21

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Grupa A		Grupa B		LUM, ogółem*	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
ILLUMINATE-C (Frishberg 2022)	12 mies.		1 (16,7)	6	3 (20,0)	15	4 (19,0)	21
ILLUMINATE-C (Sellier Leclerc 2025)	24 mies.		1 (16,7)	6	3 (20,0)	15	6 (28,6)	21
ILLUMINATE-C (Frishberg 2022)	12 mies.	Ból brzucha	0 (0,0)	6	2 (13,3)	15	2 (9,5)	21
ILLUMINATE-C (Sellier Leclerc 2025)	24 mies.		0 (0,0)	6	2 (13,3)	15	2 (9,5)	21
ILLUMINATE-C (Sellier Leclerc 2025)	24 mies.	Zapalenie żołądka i jelit	1 (16,7)	6	1 (6,7)	15	3 (14,3)	21
ILLUMINATE-C (Sellier Leclerc 2025)	24 mies.	Zaparcia	1 (16,7)	6	1 (6,7)	15	2 (9,5)	21
Zaburzenia nerek i dróg moczowych								
ILLUMINATE-C (Frishberg 2022)	12 mies.	Przeszczepienie nerki	0 (0,0)	6	2 (13,3)	15	2 (9,5)	21
ILLUMINATE-C (Sellier Leclerc 2025)	24 mies.		0 (0,0)	6	3 (20,0)	15	4 (19,0)	21
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia								
ILLUMINATE-C (Sellier Leclerc 2025)	24 mies.	Kaszel	1 (16,7)	6	1 (6,7)	15	3 (14,3)	21
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
ILLUMINATE-C (Michael 2023)	6 mies.	Gorączka	1 (16,7)	6	5 (33,3)	15	6 (28,6)	21
ILLUMINATE-C (Frishberg 2022)	12 mies.		1 (16,7)	6	7 (46,7)	15	8 (38,1)	21
ILLUMINATE-C (Sellier Leclerc 2025)	24 mies.		1 (16,7)	6	7 (46,7)	15	8 (38,1)	21
ILLUMINATE-C (Michael 2023)	6 mies.	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	1 (16,7)	6	4 (26,7)	15	5 (23,8)	21
ILLUMINATE-C (Frishberg 2022)	12 mies.		1 (16,7)	6	4 (26,7)	15	5 (23,8)	21
ILLUMINATE-C (Sellier Leclerc 2025)	24 mies.		1 (16,7)	6	4 (26,7)	15	5 (23,8)	21
Urazy, zatrucia i powikłania około zabiegowe								
ILLUMINATE-C (Sellier Leclerc 2025)	24 mies.	Zakrzepica związana z urządzeniem medycznym	0 (0,0)	6	2 (13,3)	15	2 (9,5)	21
Zaburzenia psychiczne								
ILLUMINATE-C (Sellier Leclerc 2025)	24 mies.	Bezsennaść	0 (0,0)	6	1 (6,7)	15	2 (9,5)	21
Badania diagnostyczne								
ILLUMINATE-C (Frishberg 2022)	12 mies.		2 (33,3)	6	0 (0,0)	15	2 (9,5)	21

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Grupa A		Grupa B		LUM, ogółem*	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
<i>ILLUMINATE-C</i> (Sellier Leclerc 2025)	24 mies.	Podwyższone stężenie fosforu we krwi	1 (16,7)	6	0 (0,0)	15	2 (9,5)	21
<i>ILLUMINATE-C</i> (Sellier Leclerc 2025)	24 mies.	Zwiększona czynność wątroby	1 (16,7)	6	1 (6,7)	15	2 (9,5)	21
<i>ILLUMINATE-C</i> (Sellier Leclerc 2025)	24 mies.	Hiperkalemia	1 (16,7)	6	0 (0,0)	15	2 (9,5)	21
<i>ILLUMINATE-C</i> (Sellier Leclerc 2025)	24 mies.	Hipokalemia	1 (16,7)	6	1 (6,7)	15	2 (9,5)	21
Inne								
<i>ILLUMINATE-C</i> (Frishberg 2022)	12 mies.	Przedawkowanie leku	0 (0,0)	6	2 (13,3)	15	2 (9,5)	21
<i>ILLUMINATE-C</i> (Sellier Leclerc 2025)	24 mies.		0 (0,0)	6	2 (13,3)	15	2 (9,5)	21
<i>ILLUMINATE-C</i> (Frishberg 2022)	12 mies.	Przeszczep nerki i wątroby	0 (0,0)	6	2 (13,3)	15	2 (9,5)	21
<i>ILLUMINATE-C</i> (Sellier Leclerc 2025)	24 mies.		0 (0,0)	6	2 (13,3)	15	2 (9,5)	21

*przyczyna rozbieżności wyników między publikacją a przedstawionymi w niniejszej analizie danymi nie jest znana. W tabeli oryginalnej przedstawiono wyniki dla 4 grup: „przydział początkowy” – kohorta A i B oraz „po zmianie dializacyjnej” – kohorta A oraz B. Kolumny „Przydział początkowy” przedstawiają AE zgłoszone przed jakąkolwiek zmianą statusu dializacyjnego, tj. gdy chorzy z kohorty A nie byli dializowani, a chorzy z kohorty B byli dializowani. Kolumny „Po zmianie dializacyjnej” przedstawiają zdarzenia niepożądane zgłoszone po rozpoczęciu dializ przez chorych z kohorty A (N=2) oraz po zakończeniu dializ przez chorych z kohorty B (N=5; w tym 4 chorych po przeszczepieniu samej nerki i 1 chory po przeszczepieniu wątroby i nerki). Kolumna „Wszyscy leczeni” przedstawia łączną liczbę chorych zgłaszających zdarzenia niepożądane, niezależnie od kohorty i statusu dializacyjnego. Nie wiadomo, dlaczego w oryginalnej publikacji chorzy w kolumnie „Wszyscy leczeni” zostali policzeni podwójnie. W kohorcie A tylko u jednego chorego stwierdzono zdarzenia niepożądane – anemię, COVID-19, kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych, bezsenność, podwyższone stężenie fosforu we krwi. W kohorcie B zdarzenia niepożądane raportowano dla 5 chorych i były to: biegunka – 2 (40,0%), wymioty – 1 (20,0%), przeszczep nerki – 1 (20,0%), COVID-19 – 1 (20,0%), zapalenie żołądka i jelit – 1 (20,0%) oraz hiperkalemia – 1 (20,0%)

5.3.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Do 6. i 12. mies. obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano częściej w grupie B niż A. W 6. mies. okresie obserwacji ciężkie AE, były charakterystyczne dla powikłań w trakcie dializ oraz zaawansowanej choroby nerek. U 4 (19,0%) chorych w 12. mies. okresie obserwacji odnotowano wystąpienie gorączki, natomiast inne ciężkie zdarzenia niepożądane u 2 (9,5%) chorych obejmowały zakażenie związane z urządzeniem, przeszczep wątroby/nerki oraz przeszczep nerki. Żadne ciężkie zdarzenie niepożądane nie korelowało z leczeniem lumazyranem.

Dane szczegółowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 6 miesięcy w badaniu ILLUMINATE-C

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Grupa A		Grupa B		LUM, ogółem	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
ILLUMINATE-C (Michael 2023)	6 mies.	Zakażenia związane z urządzeniem	0 (0,0)	6	2 (13,3)	15	2 (9,5)	21
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania								
ILLUMINATE-C (Michael 2023)	6 mies.	Hipokaliemia	1 (16,7)	6	0 (0,0)	15	1 (4,8)	21
Zaburzenia układu nerwowego								
ILLUMINATE-C (Michael 2023)	6 mies.	Drgawki	0 (0,0)	6	1 (6,7)	15	1 (4,8)	21
Zaburzenia żołądka i jelit								
ILLUMINATE-C (Michael 2023)	6 mies.	Wymioty	1 (16,7)	6	0 (0,0)	15	1 (4,8)	21
		Ból brzucha	0 (0,0)	6	1 (6,7)	15	1 (4,8)	21
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
ILLUMINATE-C (Michael 2023)	6 mies.	Operacja przetoki tętniczo-żylniej	0 (0,0)	6	1 (6,7)	15	1 (4,8)	21
		Gorączka	0 (0,0)	6	1 (6,7)	15	1 (4,8)	21
		Obrzęk w miejscu wprowadzenia cewnika	0 (0,0)	6	1 (6,7)	15	1 (4,8)	21
		Blizny przykurczowe	0 (0,0)	6	1 (6,7)	15	1 (4,8)	21
		Samoistny krwiak	0 (0,0)	6	1 (6,7)	15	1 (4,8)	21
		Zakrzepica związana z urządzeniem	0 (0,0)	6	1 (6,7)	15	1 (4,8)	21
		Wszczepienie urządzenia do dializy	0 (0,0)	6	1 (6,7)	15	1 (4,8)	21
		Krwotok	0 (0,0)	6	1 (6,7)	15	1 (4,8)	21

5.1. Ocena bezpieczeństwa LUM na podstawie badań RWE

5.1.1. Sellier-Leclerc 2024 (DAILY-LUMA)

Ogólnie lek był dobrze tolerowany. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, bóle brzucha i bóle głowy. W badaniu nie odnotowano zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 65.
Profil bezpieczeństwa w badaniu Sellier-Leclerc 2024

Badanie	Punkt końcowy	LUM, n (%)								
		N=38 (populacja ogółem)*								
		M0	M1	M2	M3	M6	M9	M12	M18	M24
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w populacji ogółem w poszczególnych punktach czasowych										
Sellier-Leclerc 2024	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	4 (10,5)	2 (5,3)	2 (5,3)	1 (2,6)	2 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	1 (2,6)
	Nudności	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)
	Ból głowy	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)
	Ból brzucha	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	2 (5,3)	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)
	Wymioty	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

*wyniki bezpieczeństwa w podgrupach przedstawiono w załączniku 11.4.3.

5.1.2. Deesker 2025

Trzech chorych zgłosiło przemijające reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Nie odnotowano innych zdarzeń niepożądanych. Nie zgłoszono wystąpienia zakażeń.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 66.
Profil bezpieczeństwa w badaniu Deesker 2025

Badanie	OBS	Populacja	Punkt końcowy	LUM	
				n (%)	N
Częstość występowania działań niepożądanych w populacji ogółem					
Deesker 2025	2 lata	Ogółem	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	3 (23,1)	13*
			Zdarzenia niepożądane inne niż reakcje w miejscu wstrzyknięcia	0 (0,0)	
			Zakażenia	0 (0,0)	

*leczenie nie zostało wdrożone u 4 chorych (2 z grupy B oraz po 1 chorym z grupy C i D)

5.2. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących źródeł:

- dokumentów wydanych przez EMA, tj. *ChPL Oxlumo®*, *EMA EPAR 2020*, *EMA RMP 2022*;
- dokument *FDA 2025* oraz dane ze strony internetowej FAERS (*FAERS 2025*);
- dane ze strony internetowej ADRReports (*ADR 2025*);
- dane ze strony internetowej WHO UMC (*WHO UMC 2025*).

5.2.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

5.2.1.1. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności

Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub schyłkowa niewydolność nerek

Leczenie lumazyranem zwiększa stężenie kwasu glikolowego w osoczu, co może zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej lub nasilenia objawów istniejącej kwasicy metabolicznej u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek. Z tego powodu należy kontrolować tych chorych pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych kwasicy metabolicznej.

Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Ze stosowaniem produktu leczniczego Oxlumo® u chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wiąże się ryzyko obniżonej skuteczności leczenia. Z tego powodu należy kontrolować skuteczność leczenia u tych chorych.

Substancja pomocnicza (zawartość sodu)

Produkt leczniczy Oxlumo® zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na ml, co znaczy, że lek ten uznaje się za „wolny od sodu”.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania lumazyranu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na

reprodukcję. Można rozważyć stosowanie produktu leczniczego Oxlumo® w okresie ciąży, biorąc pod uwagę oczekiwane korzyści dla zdrowia kobiety i potencjalne zagrożenia dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lumazyran przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Oxlumo®, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu lumazyranu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykryto wpływu na płodność u samców ani samic.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Oxlumo® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie pirydoksyny nie miało istotnego wpływu na farmakodynamikę ani farmakokinetykę lumazyranu.

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji z innymi lekami.

5.2.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była reakcja w miejscu wstrzyknięcia (35%).

W tabeli poniżej przedstawiono o działania niepożądane związane ze stosowaniem lumazyranu, zgłoszone w badaniach klinicznych i pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych. Działania niepożądane wymieniono posługując się terminami preferowanymi według MedDRA, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania. Częstość występowania działań niepożądanych wyrażono w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko

($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 67.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych lumazyranem

Klasyfikacja układów i narządów	Lumazyran	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość*	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha**	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia***	Bardzo często

*Działanie niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

**W tym ból brzucha, ból w nadbrzuszu, ból w podbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej i bolesność uciskowa brzucha

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

5.2.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo i prowadzonych metodą otwartej próby reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłoszono u 34 z 98 chorych (34,7%). Najczęściej zgłaszanymi objawami były rumień, obrzęk, ból, krwiak, świąd i przebarwienie. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia pojawiła się w dniu podania, a $< 2\%$ z nich – 5 lub więcej dni po podaniu. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były zasadniczo łagodne, ustępowały w czasie dwóch dni i nie skutkowały przerwaniem leczenia ani odstawieniem leku.

Ból brzucha

W badaniu kontrolowanym placebo ból brzucha zgłoszono u 1 z 13 (7,7%) chorych, którym podawano placebo, i u 4 z 26 (15,4%) chorych leczonych lumazyranem. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo i prowadzonych metodą otwartej próby ból brzucha zgłoszono u 16 z 98 chorych (16,3%), przy czym kategoria ta obejmowała ból w nadbrzuszu, ból w podbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej lub bolesność uciskową brzucha. Większość tych zdarzeń była łagodna, przemijająca i ustępowała bez leczenia. Żadne z nich nie skutkowało przerwaniem leczenia.

Immunogenność

W badaniach klinicznych u 7 ze 120 (5,8%) chorych z PH1 i zdrowych ochotników, którym podano produkt leczniczy Oxlumo®, stwierdzono obecność przeciwciał przeciwlekowych. Przeciwciała przeciwlekowe występowały w niskich mianach i zasadniczo utrzymywały się przejściowo, nie wywierając wpływu na skuteczność, bezpieczeństwo stosowania, profil farmakokinetyczny ani profil farmakodynamiczny leku.

Długoterminowe bezpieczeństwo

Badanie ILLUMINATE-A

Profil bezpieczeństwa w okresie przedłużenia badania prowadzonego metodą otwartej próby (mediana czasu trwania leczenia 55,0 miesiąca) był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa lumazyranu określonym w kontrolowanym placebo okresie leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa lumazyranu u dzieci (w wieku od 4 miesięcy do 17 lat) i u dorosłych chorych z PH1 był zbliżony.

5.2.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

Analiza dokumentu *FDA 2025* wykazała, że dane dotyczące częstości występowania zdarzeń/działań niepożądanych są zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*.

W dokumencie wskazano, że w kontrolowanych placebo oraz otwartych badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była reakcja w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje te obejmowały rumień, obrzęk, ból, krwaki, świąd oraz przebarwienia. Objawy te były zazwyczaj łagodne, ustępowały w czasie jednego dnia po wstrzyknięciu i nie prowadziły do przerwania leczenia.

Dodatkowo zwrócono uwagę działanie niepożądane obejmujące nadwrażliwość, które zostało zgłoszone po zatwierdzeniu leku. Ponieważ te zdarzenia są zgłaszane dobrowolnie przez populację o nieznanej liczebności, zazwyczaj nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie ich częstości.

W dokumencie nie zawarto opisu sekcji dotyczącej ostrzeżeń i środków ostrożności.

5.2.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports, WHO UMC oraz FAERS

Informacje na stronach internetowych ADRReports, WHO UMC oraz FAERS dotyczą zgłoszeń zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić po zastosowaniu leku, jednak nie muszą być bezpośrednio związane z jego stosowaniem. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport, FAERS oraz WHO UMC należały zaburzenia z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia nerek i dróg moczowych, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych, procedury medyczne i chirurgiczne oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

Poniżej zaprezentowano najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.

Tabela 68.

Liczba najczęściej zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports, WHO UMC i FAERS u chorych leczonych lumazyranem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych: 3.11.2025 r.)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	29
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	47
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	42
Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych	51
Procedury medyczne i chirurgiczne	48
Baza WHO (data zbierania danych: 2.11.2025 r.)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	65
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	113
Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych	68
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	57
Procedury medyczne i chirurgiczne	81

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza FAERS (data zbierania danych: 31.10.2025 r.)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	64
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	68
Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych	60
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	56
Procedury medyczne i chirurgiczne	108

Data przeszukania: 5.11.2025 r.

Źródło: opracowanie własne na podstawie ADR 2025, WHO UMC 2025, FAERS 2025

5.2.4. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka oraz plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Oxlumo® opisano na podstawie danych pochodzących z dwóch dokumentów opublikowanych przez EMA, tj. *EMA EPAR 2020* oraz *EMA RMP 2022*.

Opisy przedstawiono w poniższych rozdziałach.

5.2.4.1. Ocena na podstawie dokumentu EMA

W dokumencie *EMA EPAR 2020* analizę stosunku korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Oxlumo® dokonano na podstawie dwóch badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa LUM u chorych na PH1. Badanie *ILLUMINATE-A* – na którym głównie oparto analizę stosunku korzyści do ryzyka, przeprowadzono wśród chorych w wieku ≥ 6 r.ż., natomiast badanie *ILLUMINATE-B* wśród dzieci poniżej 6 r.ż. Zestawienie długoterminowych danych z obu badań odzwierciedla ocenę stosunku korzyści do ryzyka u chorych w każdym wieku [EMA EPAR 2020].

Za istotną klinicznie redukcję stężenia szczawianów w moczu uznaje się prawidłową lub bliską prawidłowej wartość stężenia szczawianów w moczu. W badaniu *ILLUMINATE-A* leczenie lumazyranem wywołało istotną redukcję stężenia szczawianów obserwowaną niezależnie od stopnia nasilenia ciężkości choroby oraz podgrup chorych (wyodrębnionych w zależności od wieku, regionów itp.). Na podstawie dostępnych danych przypuszcza się, że bliska prawidłowej wartości stężenia szczawianów w moczu (którą osiągnęło 84% chorych) lub prawidłowa wartość stężenia szczawianów (którą osiągnęło 52% chorych) może zatrzymać lub ograniczyć dalszą progresję choroby w zakresie pogorszenia funkcji nerek, rozwoju wapnicy nerek, zdarzeń związanych z kamicą nerkową i ostatecznie ESRD.

Częstość zdarzeń niepożądanych w badaniu *ILLUMINATE-A* była wyższa w grupie leczonej LUM w porównaniu z grupą kontrolną, jednak większość zdarzeń niepożądanych miała łagodny stopień nasilenia. W dokumencie *EMA EPAR 2020* wskazano na ryzyko wywoływania lęku i bólu związanego ze wstrzyknięciami preparatu, co uznano za szczególnie istotne w populacji chorych w wieku pediatrycznym. Jednocześnie z uwagi na niski odsetek chorych rezygnujących z tego powodu z leczenia, uznano, że dane te będą odzwierciedlać również rzeczywistą praktykę kliniczną.

Brak jest dostępnych danych dotyczących skuteczności leczenia u chorych w wieku >65 r.ż., jednak większość chorych z PH1 ma mniej niż 65 lat. Dane z badania *ILLUMINATE-B* z udziałem dzieci w wieku <6 lat są ograniczone. Dotyczyło ono tylko 2 dzieci w wieku poniżej 1 roku i 4 chorych w wieku poniżej 2 lat. Autorzy *EMA EPAR 2020* uznali, że przedstawiona w badaniach populacja odzwierciedla populację docelową, z wyjątkiem dzieci w wieku <2 r.ż. Leczenie chorych w omawianej populacji, ma zostać ocenione w ramach dalszych badań klinicznych i obserwacyjnych.

Ograniczenia danych dotyczących bezpieczeństwa LUM obejmują małą, zmienną populację oraz ograniczoną i odmienną ekspozycję na lek w badaniach. Chorzy w szerokim przedziale wiekowym byli leczeni różnymi schematami dawkowania i zmiennym czasem trwania leczenia, trwającym głównie 12 miesięcy. Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa są ograniczone do niewielkiej liczby chorych w wieku >6 lat z ekspozycją na lek wynoszącą <1 rok. Wymienione ograniczenia, w tym mała liczebność próby i krótki czas obserwacji stwarzają niepewność w interpretacji profilu bezpieczeństwa. Brak jest również danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa LUM w populacji chorych z zaburzeniami czynności wątroby.

Należy zwrócić uwagę, że w momencie publikacji dokumentu *EMA EPAR 2020* dane z badania *ILLUMINATE-C* obejmującego chorych z umiarkowanymi/ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w każdym wieku nie były dostępne. Ocena stosunku korzyści do ryzyka przeprowadzona przez EMA, obejmuje zatem jedynie populację chorych z badań *ILLUMINATE-A* oraz *ILLUMINATE-B*.

Podsumowując, przeprowadzone badania kliniczne wykazały istotną skuteczność LUM w zakresie redukcji wartości stężeń szczawianów w moczu i osoczu, możliwość osiągnięcia prawidłowego stężenia szczawianów w moczu u około połowy chorych, oraz bliskiej prawidłowej wartości stężenia szczawianów u ponad 80% chorych. Ze względu na duże prawdopodobieństwo biologiczne, w pełni uzasadnione jest oczekiwanie, że korzystny wpływ

wykazany na parametry zastępcze (takie jak stężenie szczawianów w moczu/osoczu) może przełożyć się na ograniczenie postępu choroby. Uważa się, że spodziewana redukcja zdarzeń klinicznych i zapobieganie schyłkowej niewydolności nerek ma duże znaczenie kliniczne. Zaobserwowane działania niepożądane były na ogół łagodne, a najczęściej zgłaszane działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia dotyczyły sposobu podania LUM.

Biorąc pod uwagę udowodnioną skuteczność lumazyranu oraz zidentyfikowane obszary ryzyka uznano, że stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka związanego ze stosowaniem analizowanej interwencji jest pozytywny we wnioskowanej populacji chorych.

5.2.4.2. Opis planu zarządzania ryzykiem na podstawie dokumentu EMA RMP 2022

Na stronie internetowej EMA zidentyfikowano dokument opisujący plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Oxlumo® [EMA RMP 2022].

W dokumencie tym przedstawiono istotne zagrożenia związane ze stosowaniem lumazyranu oraz informacje w jaki sposób możliwe jest ich zminimalizowanie. Dodatkowo zaproponowano sposób w jaki można uzyskać dodatkowe brakujące informacje dotyczące zagrożeń związanych ze stosowaniem lumazyranu.

Wśród środków minimalizujących zagrożenia związane ze stosowaniem produktów leczniczych wymieniono:

- konkretne informacje, takie jak ostrzeżenia, środki ostrożności i porady dotyczące prawidłowego stosowania zamieszczone w dokumentach skierowanych do chorych (ulotka) oraz do pracowników ochrony zdrowia (ChPL);
- istotne wskazówki dotyczące opakowania leku;
- status prawny leku, sposób w jaki lek jest dostarczany choremu (np. na receptę lub bez recepty).

Ponadto informacje dotyczące działań niepożądanych są regularnie zbierane i analizowane w celu umożliwienia podjęcia natychmiastowego działania w sytuacji zaistnienia takiej potrzeby.

W dokumencie EMA wyróżniono:

- zagrożenia istotne – wymagające podjęcia specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania ryzyka związanego ze stosowaniem lumazyranu, aby mógł być podawany w bezpieczny sposób, w tym:
 - zagrożenia zidentyfikowane – zagrożenia, dla których istnieją wystarczające dowody na związek ze stosowaniem produktu leczniczego Oxlumo®;
 - zagrożenia potencjalne – zagrożenia, dla których związek ze stosowaniem produktu leczniczego Oxlumo® jest możliwy na podstawie dostępnych danych, ale nie został jeszcze ustalony i wymaga dalszej oceny.

Ponadto w dokumencie EMA wyróżniono informacje w kontekście stosowania produktu leczniczego Oxlumo®, których obecnie brakuje i które powinny zostać zebrane (np. dotyczące długotrwałego stosowania leku).

Nie zidentyfikowano istotnych zagrożeń związanych ze stosowaniem lumazyranu, natomiast za istotne potencjalne zagrożenie uznano wpływ leku na wątrobę. Działanie leku jest ukierunkowane na wątrobę, w związku z czym możliwe jest wystąpienie zdarzeń niepożądanych w tym narządzie. W badaniach na zwierzętach obserwowano niewielkie i odwracalne zmiany, jednak znaczenie tych wyników u ludzi pozostaje niejasne. W dokumencie EMA wskazano, że nie zaobserwowano klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby lub nieprawidłowych wyników testów wątrobowych wskazujących na hepatotoksyczność. Podkreślono jednak, że ze względu na małą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa potencjalny wpływ na wątrobę nie został określony oraz uwzględniono wpływ na wątrobę jako ważne potencjalne ryzyko.

Najważniejsze brakujące informacje w kontekście danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Oxlumo® przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 69.

Zestawienie brakujących danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Oxlumo®

Brakująca informacja	Środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka
Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania leku (> 1 rok)	Rutynowe procedury minimalizacji ryzyka: podsumowanie profilu bezpieczeństwa lumazyranu w warunkach klinicznych zamieszczono w <i>ChPL Oxlumo®</i> . Długoterminowe bezpieczeństwo zostanie ocenione w ramach trwających badań klinicznych.
Stosowanie leku u chorych z zaburzeniami czynności wątroby	Rutynowe procedury minimalizacji ryzyka: informację o braku danych dotyczących stosowania lumazyranu u chorych z zaburzeniami czynności wątroby zamieszczono w <i>ChPL Oxlumo®</i> . W <i>ChPL Oxlumo®</i> zawarto również informację, że należy zachować ostrożność podczas leczenia chorych z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby oraz że tych chorych należy monitorować. Stosowanie lumazyranu u chorych z zaburzeniami czynności wątroby zostanie ocenione w ramach badania obserwacyjnego.

Brakująca informacja	Środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka
Stosowanie leku u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek, w tym chorych dializowanych	Rutynowe procedury minimalizacji ryzyka: informację o braku danych dotyczących stosowania lumazyranu u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, schyłkową niewydolnością nerek lub chorych dializowanych zamieszczono w ChPL Oxlumo®. W ChPL Oxlumo® zawarto również informację, że należy zachować ostrożność podczas leczenia tych chorych ze względu na zwiększone ryzyko kwasicy metabolicznej oraz że należy ich monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych kwasicy metabolicznej. Stosowanie lumazyranu u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek zostanie ocenione w ramach badań klinicznych.
Stosowanie leku u kobiet w trakcie ciąży lub karmiących piersią i wpływ na przebieg ciąży	Rutynowe procedury minimalizacji ryzyka: informację o braku danych dotyczących stosowania lumazyranu u kobiet w trakcie ciąży lub karmiących piersią zamieszczono w ChPL Oxlumo®. W ChPL Oxlumo® zamieszczono również porady dotyczące oceny korzyści i ryzyka stosowania lumazyranu zarówno dla matki jak i dziecka oraz klinicznego zapotrzebowania matki na lek. Stosowanie lumazyranu u kobiet w trakcie ciąży lub karmiących piersią zostanie ocenione w ramach badania obserwacyjnego.
Stosowanie leku u chorych w wieku <2 r.ż.	Rutynowe procedury minimalizacji ryzyka: informacje o profilu bezpieczeństwa lumazyranu w populacji pediatrycznej zamieszczono w ChPL Oxlumo®. W ChPL zamieszczono również informacje o ograniczonych danych dotyczących stosowania lumazyranu u dzieci w wieku <1 r.ż. Stosowanie lumazyranu u chorych w wieku <2 r.ż. zostanie ocenione w ramach trwających badań klinicznych.
Immunogenność	Rutynowe procedury minimalizacji ryzyka: informacje o immunogenności lumazyranu zamieszczono w ChPL Oxlumo®. Immunogenność lumazyranu zostanie oceniona w ramach trwających badań klinicznych.

6. Opisy serii i pojedynczych przypadków

Z uwagi na bardzo niską częstość występowania choroby, heterogeniczność przebiegu klinicznego oraz ograniczoną dostępność chorych, badania kliniczne oraz badania obserwacyjne obejmują często niewielkie grupy chorych.

W związku z powyższym, w celu kompleksowej oceny danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lumazyranu stosowanego u chorych z PH1 w niniejszym raporcie omówiono również odnalezione w ramach przeglądu systematycznego opisy serii oraz pojedynczych przypadków.

W oparciu o zgromadzone dowody, stwierdzono, że:

- u znacznej części chorych z PH1 leczenie LUM umożliwiło szybkie i trwałe obniżenie stężenia UOx (o ok. 60-70%) i POx (o ok. 50-60%), a utrzymanie efektu obserwowano w czasie ≥ 12 -18 mies.;
- u niemowląt wczesne wdrożenie terapii LUM może prowadzić do znacznej poprawy biochemicznej i regresji nefrokalcynozy w czasie 12-27 mies.;
- u niemowląt leczenie LUM prowadzi do szybkiej poprawy stanu klinicznego, poprawy parametrów funkcji nerek, braku progresji nefrokalcynozy i kamicy w obrazowaniu oraz poprawy jakości życia (ustąpienie objawów bólowych, skórnych, ustąpienie zaburzeń emocjonalnych);
- u niemowląt leczenie LUM może ograniczyć potrzebę bardziej inwazyjnych form leczenia (dializa, przeszczepienie wątroby/nerki) w ciężkich postaciach choroby;
- u dzieci odpowiadających na LUM z trwałą normalizacją stężenia UOx i stabilnym eGFR możliwe jest odstawienie nocnej hiperhydratacji;
- w przypadku ESKD leczenie LUM umożliwiło istotne obniżenie stężenia POx, jednak często obserwuje się utrzymanie wartości powyżej górnej granicy normy (efekt *plateau*), co uzasadnia modyfikację schematu dawkowania lub kontynuację dializoterapii. U części chorych konieczna jest intensyfikacja dawkowania (podanie co miesiąc) dla lepszej kontroli stężenia POx i przygotowania do przeszczepienia nerki (KTx);
- stosowanie LUM w okresie przed- i pooperacyjnym u chorych poddawanych izolowanemu KTx pozwala na redukcję POx i ograniczenie odkładania szczawianu

w przeszczepionym narządzie. Obserwacje bioptyczne wskazują na dobrą ochronę przeszczepu i brak progresji nefrokalcynozy;

- u chorych po KTx LUM wykazuje korzystne działanie: normalizuje UOx/POx, umożliwia zmniejszenie częstości lub odstawienie dializ i stabilizację eGFR;
- terapia LUM jest dobrze tolerowana; działania niepożądane występują rzadko i ograniczają się zwykle do łagodnych reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Ciężkich zdarzeń niepożądanych nie obserwowano;
- u najmłodszych chorych może istnieć konieczność utrzymania dawki 6 mg/kg na mies. ze względu na niedojrzałość metaboliczną wątroby. Mimo wczesnej terapii możliwe są przejściowe objawy nefrokalcynozy, zwykle z tendencją do ustępowania w obserwacji długoterminowej;
- LUM skutecznie obniża stężenie glikolanu w moczu i osoczu, potwierdzając hamowanie oksydazy glikolowej – efekt utrzymuje się przez cały okres obserwacji;
- u chorych z różnym stopniem niewydolności nerek LUM utrzymywał kontrolę metaboliczną i umożliwił stabilizację lub poprawę eGFR; obserwacje wskazują na redukcję złogów szczawianowych w tkankach;
- u dorosłych z postępującą nefropatią szczawianową LUM ograniczał progresję POx i poprawiał kontrolę metaboliczną, jednak nie zapobiegał dalszemu spadkowi eGFR w przypadkach zaawansowanej choroby;
- po rozpoczęciu leczenia LUM obserwowano znaczną poprawę jakości życia oraz poprawę stanu psychicznego;
- u chorego z enurzą spowodowaną hiperhydratacją, po rozpoczęciu leczenia LUM odnotowano regresję objawów PH1 oraz ustąpienie enurezy.

Wyniki przedstawione w seriach i opisach przypadków potwierdzają wysoką skuteczność LUM we wszystkich grupach wiekowych, 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. Zaprezentowane dane wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa, nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących ryzyka ani ciężkich działań niepożądanych. Zgromadzone dowody są zgodne z opublikowanymi wynikami badań klinicznych i obserwacyjnych badań RWE, potwierdzają trwałość efektu terapeutycznego oraz bezpieczeństwo długoterminowego stosowania LUM u chorych na PH1.

Szczegóły omówiono w tabeli poniżej.

Tabela 70.

Podsumowanie wyników raportowanych u chorych z PH1 leczonych lumazyranem – serie i opisy przypadków

Badanie	Charakterystyka chorego	Leczenie	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa
Serie przypadków			
Saffe 2025	Płeć/wiek: kobieta, 1,8 r.ż. Genotyp (AGXT): c.469del i c.508G>A.	Leczenie: LUM 3 mg/kg co miesiąc przez 3 mies. (faza nasycająca), następnie co 3 mies. Leczenie wspomagające: hiperhydratacja i cytrynian potasu.	Początkowa wartość UOx/Cr wynosiła 454 mmol/mol. Po 6 mies. nastąpiła redukcja o 52%, a po 12 mies. o 61%. Stężenie POx nie oznaczano. eGFR stabilny (103 do 102 ml/min/1,73 m ²). Obserwowano zmniejszenie częstości kamicy. Nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych poza reakcją w miejscu wstrzyknięcia.
	Płeć/wiek: mężczyzna, 17,9 r.ż. Genotyp: homozygota c.33dupC.	Leczenie: LUM 3 mg/kg; włączono pirydoksynę, hiperhydratację i cytrynian potasu. Po początkowym efekcie zwiększono częstotliwość podawania z co 3 mies. do co miesiąc.	Początkowa wartość 24-godzinnego UOx wynosiła 2350 μmol/1,73 m ² /d. Po 2 mies. spadek o 82%, następnie ponowny wzrost do wartości wyjściowych po 3. dawce. Po 6 mies. redukcja UOx o 10%. Leczenie przerwano po 8 mies. z powodu utrzymującej się hiperoksalurii. eGFR 73 do 73 ml/min/1,73 m ² . Zdarzenia niepożądane: reakcje w miejscu wstrzyknięcia.
	Płeć/wiek: kobieta, 6,2 r.ż. Genotyp: homozygota c.584T>G.	Leczenie: LUM 3 mg/kg w standardowym schemacie; równolegle pirydoksyna, hiperhydratacja i cytrynian potasu.	Początkowa wartość UOx/Cr wynosiła 230 mmol/mol. Po 6 mies. redukcja o 64%, po 12 mies. o 86%, uzyskano wartości w normie wiekowej. eGFR wzrósł z 26 do 32 ml/min/1,73 m ² . USG: poprawa nefrokalcynozy z postaci globalnej do stopnia 1. Zdarzenia niepożądane: miejscowe reakcje w miejscu iniekcji.
	Płeć/wiek: mężczyzna, 15,8 r.ż. Genotyp: homozygota c.596-1G>C.	Leczenie: LUM 3 mg/kg; leczenie wspomagające: hiperhydratacja i cytrynian potasu.	Początkowa wartość UOx/Cr wynosiła 248 mmol/mol. Po 6 mies. spadek o 80%, po 12 mies. o 66%. eGFR 94 do 96 ml/min/1,73 m ² . USG wykazało poprawę nefrokalcynozy. Nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych.
	Płeć/wiek: mężczyzna, 15,8 r.ż. Genotyp: c.508G>A i c.846-3C>G.	Leczenie: LUM 3 mg/kg; równolegle pirydoksyna, hiperhydratacja i cytrynian potasu.	Początkowa wartość 24-godzinnego UOx wynosiła 872 μmol/1,73 m ² /d. W czasie pierwszych 2 mies. nie

Badanie	Charakterystyka chorego	Leczenie	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa
			uzyskano poprawy; po 4 mies. utrzymywała się hiperoksaluria, UOx >800 $\mu\text{mol}/1,73 \text{ m}^2/\text{d}$. Leczenie zakończono po 4 mies. z powodu braku skuteczności. eGFR obniżył się z 168 do 116 $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$. Zdarzenia niepożądane: reakcje w miejscu wstrzyknięcia.
	Płeć/wiek: kobieta, 4,3 r.ż. Genotyp: c.847-3C>G i c.203T>C.	Leczenie: LUM 3 mg/kg w standardowym schemacie; leczenie wspomagające: hiperhydratacja i cytrynian potasu.	Początkowa wartość 24-godzinnej UOx wynosiła 2 422 $\mu\text{mol}/1,73 \text{ m}^2/\text{d}$. Po 6 mies. redukcja o 78%, po 12 mies. o 75%. Utrzymano poprawę kliniczną, eGFR z 85 do 75 $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$. Obserwowano redukcję częstości kamicy. Zdarzenia niepożądane: reakcje w miejscu wstrzyknięcia.
	Płeć/wiek: kobieta, 1,2 r.ż. Genotyp: homozygota c.33dupC.	Leczenie: LUM mg/kg miesięcznie; leczenie wspomagające: hiperhydratacja, cytrynian potasu.	Początkowe POx 118 $\mu\text{mol}/\text{l}$. Po 6 mies. 54 $\mu\text{mol}/\text{l}$ (redukcja o 54%), po 12 mies. 60 $\mu\text{mol}/\text{l}$ (redukcja o 49%). Nie osiągnięto wartości <30 $\mu\text{mol}/\text{l}$ (poziom przesycenia). eGFR – chory dializowany. Obserwowano nawrotowe złamania i cechy osteopatii szczawianowej; czas dializy wydłużono. Zdarzenia niepożądane: reakcje w miejscu wstrzyknięcia.
	Płeć/wiek: chłopiec, 15,5 r.ż. Genotyp: c.469del i c.508G>A.	Leczenie: LUM 3 mg/kg miesięcznie; równolegle pirydoksyna, leczenie wspomagające: hiperhydratacja i cytrynian potasu.	Stężenie POx zmniejszyło się z 87 $\mu\text{mol}/\text{l}$ do 38 $\mu\text{mol}/\text{l}$ po 6 mies. (redukcja o 56%) i 48 $\mu\text{mol}/\text{l}$ po 12 mies. (redukcja o 45%). Po uzyskaniu stabilnych wartości <50 $\mu\text{mol}/\text{l}$ częstość dializ zmniejszono z 5 do 3 sesji tygodniowo. eGFR – chory dializowany. Zdarzenia niepożądane: reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Badanie	Charakterystyka chorego	Leczenie	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa
Taroni 2024¹⁹	Płeć/wiek: dziewczynka, rozpoczęcie leczenia w 6,4 r.ż. Genotyp: c.121G>A. USG: obustronna kamica.	Leczenie: LUM stosowany zgodnie z ChPL. Leczenie wspomagające: przed i w czasie leczenia LUM dodatkowo hiperhydratacja, pirydoksyna, cytrynian potasu, wodorowęglan sodu oraz inne terapie w zależności od stopnia uszkodzenia nerek.	Początkowa wartość UOx/Cr wynosiła 182 mmol/mol. W czasie leczenia odnotowano redukcję, wartość UOx/Cr wyniosła 93 mmol/mol (redukcja o 48,8%) po 3 mies., 55 mmol/mol (redukcja o 69,6%) po 6 mies., 110 mmol/mol (redukcja o 39,5%) po 12 mies., 189 mmol/mol (+4%) po 18 mies., 50 mmol/mol (redukcja o 72,5%) po 24 mies. Stężenie POx w czasie leczenia zawierało się w zakresie 6-28 mmol/l (wzrost w M18, następnie spadek do 6 mmol/l w 24. mies.). GFR stabilny – na początku i po 24 mies. 80 ml/min/1,73 m². Nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia LUM.
	Płeć/wiek: dziewczynka, start w 11. dobie życia. Genotyp: c.466G>A i c.121G>A. USG: prawidłowe na początku.	Leczenie: LUM stosowany zgodnie z ChPL. Leczenie wspomagające: przed i w czasie leczenia LUM dodatkowo hiperhydratacja, pirydoksyna, cytrynian potasu, wodorowęglan sodu oraz inne terapie w zależności od stopnia uszkodzenia nerek.	Początkowa wartość UOx/Cr wynosiła 1 200 mmol/mol. Odnotowano spadek do 870 mmol/mol (redukcja o 27,5%) po 3 mies., 495 mmol/mol (redukcja o 58,8%) po 6 mies. oraz 90 mmol/mol (redukcja o 92,5%) po 12 mies. Stężenie POx zmniejszyło się z 68 µmol/l do 22 µmol/l po 3 mies. i 10 µmol/l po 6-12 mies. GFR utrzymywał się >90 ml/min/1,73 m². Nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia LUM.
	Płeć/wiek: chłopiec, start w 1,2 r.ż. Genotyp: c.508G>A i c.943-1G>T USG: obustronna kamica.	Leczenie: LUM stosowany zgodnie z ChPL. Leczenie wspomagające: przed i w czasie leczenia LUM dodatkowo hiperhydratacja, pirydoksyna, cytrynian potasu, wodorowęglan sodu oraz inne terapie w zależności od stopnia uszkodzenia nerek.	Początkowa wartość UOx/Cr wynosiła 214 mmol/mol. Po 3 mies. 107 mmol/mol (redukcja o 49,9%), po 6 mies. 50 mmol/mol (redukcja o 76,6%), po 12 mies. 30 mmol/mol (redukcja o 86%). Stężenie POx wynosiło 13 mmol/l wyjściowo, 17 mmol/l po 3 mies., 5 mmol/l po 6-12 mies. GFR utrzymywał się >90 ml/min/1,73 m².

¹⁹ Retrospektywne badanie obserwacyjne obejmujące 9 przypadków

Badanie	Charakterystyka chorego	Leczenie	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa
			Nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia LUM.
	Płeć/wiek: dziewczynka, start w 14,1 r.ż. Genotyp: c.603C>A, c.508G>A. USG: jednostronna kamica.	Leczenie: LUM stosowany zgodnie z ChPL. Leczenie wspomagające: przed i w czasie leczenia LUM dodatkowo hiperhydratacja, pirydoksyna, cytrynian potasu, wodorowęglan sodu oraz inne terapie w zależności od stopnia uszkodzenia nerek.	Początkowa wartość UOx/Cr wynosiła 143 mmol/mol. Po 3 mies. 106 mmol/mol (redukcja o 25,9%), po 6 mies. 72 mmol/mol (redukcja o 49,5%), po 12 mies. 24 mmol/mol (redukcja o 83,2%). Dane dotyczące POx nie dostępne. Wartość GFR pozostała stabilna - odnotowano nieznaczny wzrost z 27 $\mu\text{mol/l}$ do 30 $\mu\text{mol/l}$ po 12 mies. Nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia LUM.
	Płeć/wiek: chłopiec, start w 1,7 r.ż. Genotyp: c.33dup i c.603C>A. USG: nefrokalcynoza.	Leczenie: LUM stosowany zgodnie z ChPL, równolegle dializa otrzewnowa. Leczenie wspomagające: przed i w czasie leczenia LUM dodatkowo hiperhydratacja, pirydoksyna, cytrynian potasu, wodorowęglan sodu oraz inne terapie w zależności od stopnia uszkodzenia nerek.	Początkowa wartość POx wynosiła 116 mmol/l. Po 3 mies. 86 mmol/l, po 6 mies. 79 mmol/l, po 12 mies. 90 mmol/l (utrzymanie stabilnych wartości). Dane dotyczące UOx/Cr nie dostępne. GFR utrzymywał się $<15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia LUM.
	Płeć/wiek: chłopiec, start w 0,9 r.ż. Genotyp: c.466G>A i c.508G>A. USG: nefrokalcynoza.	Leczenie: LUM stosowany zgodnie z ChPL. Leczenie wspomagające: przed i w czasie leczenia LUM dodatkowo hiperhydratacja, pirydoksyna, cytrynian potasu, wodorowęglan sodu oraz inne terapie w zależności od stopnia uszkodzenia nerek.	Początkowa wartość UOx/Cr wynosiła 500 mmol/mol. Po 3 mies. 260 $\mu\text{mol/mmol}$ (redukcja o 48%), po 6 mies. 243 mmol/mol (redukcja o 51,4%), po 12 mies. 245 mmol/mol (redukcja o 51%). Stężenie POx zmniejszyło się z 96 mmol/l do 16 mmol/l po 3 mies. GFR utrzymywał się na poziomie 80 ml/min/1,73 m^2 . Nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia LUM
	Płeć/wiek: dziewczynka, start w 9,6 r.ż. Genotyp: c.(33delC), c.466G>A. USG: nefrokalcynoza.	Leczenie: LUM stosowany zgodnie z ChPL. Leczenie wspomagające: przed i w czasie leczenia LUM dodatkowo hiperhydratacja, pirydoksyna, cytrynian potasu, wodorowęglan sodu oraz inne terapie w zależności od stopnia uszkodzenia nerek.	Początkowa wartość UOx/Cr wynosiła 135 mmol/mol. Po 6 mies. 66 mmol/mol (redukcja o 51,1%), po 12 mies. 54 mmol/mol (redukcja o 60%). Stężenie POx po 12 mies. wyniosło 2 mmol/l; wcześniejsze dane niedostępne. GFR wynosił 70 ml/min/1,73 m^2 .

Badanie	Charakterystyka chorego	Leczenie	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa
			Nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia LUM.
	Płeć/wiek: chłopiec, start w 1,9 r.ż. Genotyp: c.33dupC i c.(33delC). USG: kamica obustronna i nefrokalcynoza.	Leczenie: LUM stosowany zgodnie z ChPL. Leczenie wspomagające: przed i w czasie leczenia LUM dodatkowo hiperhydratacja, pirydoksyna, cytrynian potasu, wodorowęglan sodu oraz inne terapie w zależności od stopnia uszkodzenia nerek.	Początkowa wartość UOx/Cr wynosiła 271 mmol/mol. Po 3 mies. 115 mmol/mol (redukcja o 57,6%), po 6 mies. 201 mmol/mol (redukcja o 25,8%), po 12 mies. 277 mmol/mol (+2,1%), po 18 mies. 127 mmol/mol (redukcja o 53,1%), po 24 mies. 250 mmol/mol (redukcja o 7,7%). Stężenie POx wynosiło 16 mmol/l na początku, 5,4 mmol/l po 3 mies., 6 mmol/l po 6 mies., 5 mmol/l po 12 mies. i 3 mmol/l po 24 mies. GFR od 86 do 90 ml/min/1,73 m ² . Nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia LUM.
	Płeć/wiek: chłopiec, start w 4,2 r.ż. Genotyp: c.33dupC i c.508G>A. USG: obustronna kamica.	Leczenie: LUM stosowany zgodnie z ChPL. Leczenie wspomagające: przed i w czasie leczenia LUM dodatkowo hiperhydratacja, pirydoksyna, cytrynian potasu, wodorowęglan sodu oraz inne terapie w zależności od stopnia uszkodzenia nerek.	Początkowa wartość UOx/Cr wynosiła 103 mmol/mol. Po 3 mies. 161 mmol/mol (wzrost o 56,3%), po 6 mies. 63 mmol/mol (redukcja o 38,8%), po 12 mies. 197 mmol/mol (wzrost o 91%), po 18 mies. 90 mmol/mol (redukcja o 12,6%), po 24 mies. 92 mmol/mol (redukcja o 10,7%). Stężenie POx utrzymywało się w zakresie 3-9 mmol/l (z wartości wyjściowej 8 mmol/l). GFR >90 ml/min/1,73 m ² . Nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia LUM.
Kayal 2024	Płeć/wiek: chłopiec, 4 mies. Genotyp: homozygota c.731C>T (p.Ile244Thr), prawdopodobna wrażliwość na B6.	Nawodnienie przez sondę nosowo-żołądkową, pirydoksyna, cytrynian potasu – wdrożone natychmiast. Ze względu na utrzymujące się wysokie wartości UOx/Cr, POx oraz ciężką nefrokalcynozę u niemowlęcia poniżej 6. miesiąca życia, rozpoczęto leczenie LUM.	Stężenie POx szybko się unormowało w czasie 2 miesięcy, a stosunek UOx/Cr zbliżył się do wartości prawidłowych (284 μmol/mmol) w czasie 4 miesięcy. Zaobserwowano poprawę stopnia nefrokalcynozy: ze stopnia 3. w chwili skierowania, do stopnia 2. po 5 miesiącach, stopnia 1. po 15 miesiącach, aż do całkowitego ustąpienia zmian w nerce lewej po 27 miesiącach leczenia (niewielkie złogi pozostały w nerce prawej).

Badanie	Charakterystyka chorego	Leczenie	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa
	Płeć/wiek: dziewczynka, 22 mies. Genotyp: bhomozygota c.731C>T (p.Ile244Thr), prawdopodobna wrażliwość na B6.	Rozpoczęto doustne nawodnienie (bez konieczności stosowania sondy nosowo-żołądkowej ani gastrostomii), a także leczenie witaminą B6, cytrynianem potasu i LUM.	Stężenie POx szybko się unormowało w czasie 2 miesięcy, a stosunek UOx/Cr zbliżył się do wartości prawidłowych (139 µmol/mmol) w czasie 12 miesięcy. Zaobserwowano również stopniową poprawę nefrokalcynozy – od stopnia 3. w chwili rozpoznania do niemal całkowitego ustąpienia zmian po 12 miesiącach leczenia.
<i>Biebuyck 2023</i>	Płeć/wiek: dziewczynka, 17,5 r.ż. Genotyp: heterozygota złożona p.G170R i p.R233C.	Rozpoznanie PH1 w 10. mies. życia po stwierdzeniu obustronnej nefrokalcynozy oraz obecności kryształów szczawianu wapnia. W wieku 14 mies. założono G-tube, zalecono 24-godz. hiperhydratację, inhibitory krystalizacji i pirydoksynę. Od 12. r.ż., w USG nawrót nefrokalcynozy i obustronnej kamicy. Leczenie LUM rozpoczęto w wieku 15 lat, chora odmówiła kontynuacji nocnej hiperhydratacji.	Przed leczeniem UOx/Cr wynosił 1 282 mmol/mmol. Po 42 miesiącach leczenia utrzymano pełną kontrolę metaboliczną i brak nowych złogów w USG, brak krystalurii. Osiągnięto prawidłową wartość UOx/Cr, tj. <0,01 mmol/mmol. eGFR pozostał stabilny (78 ml/min/1,73 m²). Stan psychiczny uległ wyraźnej poprawie – ustąpiły objawy depresyjne.
	Płeć/wiek: chłopiec, 15 r.ż. Genotyp: homozygota p.G170A.	Rozpoznanie PH1 w 6. miesiącu życia po obustronnej nefrokalcynozie i krystalurii. W 8. miesiącu założono G-tube; wdrożono standardowe leczenie (hiperhydratacja inhibitory krystalizacji, pirydoksyna). Leczenie LUM rozpoczęto w wieku 12 lat. Równolegle prowadzono intensywną hiperhydratację przez zgłębnik gastrostomijny, którą przerwano po około roku z powodu trudnej do tolerowania enurezy.	Czternaście miesięcy po odstawieniu nocnego nawadniania oksaluria (<0,01 mmol/mmol kreatyniny), kalciuria, krystaluria, obraz USG nerek oraz funkcja nerek (eGFR 98 ml/min/1,73 m²) były prawidłowe. Enureza ustąpiła natychmiast.
<i>Sellier-Leclerc 2023</i>	Płeć/wiek: kobieta, 3 r.ż. (w momencie KTx). Genotyp: homozygota c.731T>C.	Leczenie LUM rozpoczęto 13 mies. przed KTx, przed rozpoczęciem leczenia LUM u chorego stosowano dializoterapię przez 10 mies. Dializę wykonano tuż przed KTx oraz w czasie pierwszych 48 godzin po zabiegu. Hiperhydratacja, pirydoksyna i cytrynian potasu wdrożone bezpośrednio po zabiegu.	Stężenie POx zmniejszyło się z 110 µmol/l przed LUM do 53 µmol/l w dniu KTx i 11 µmol/l po 12 miesiącach (redukcja o ok. 90%). eGFR po 6 mies. wynosił 125 ml/min/1,73 m². Wartość UOx/Cr początkowo była ponad 2-krotnie wyższa od wartości referencyjnej i zmniejszyła się do 619 µmol/mmol po 6 mies. i 479 µmol/mmol po 12 mies. USG nerek przeszczepionych nie wykazało nefrokalcynozy, choć w pierwszych 3 mies. obserwowano pojedyncze złogi. Wystąpił epizod przejściowej niewydolności przeszczepu wymagający krótkiej dializy (dni 18-36 po KTx).

Badanie	Charakterystyka chorego	Leczenie	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa
	Płeć/wiek: nie podano, 26 r.ż. (w momencie KTx). Genotyp: heterozygota złożona c.[508G>A];[847-1G>C].	Leczenie LUM rozpoczęto 10 mies. przed KTx, przed rozpoczęciem leczenia LUM u chorego stosowano dializoterapię przez 36 mies. Leczenie wspomagające: pooperacyjnie zastosowano hiperhydratację i pirydoksynę. Cytrynian był źle tolerowany przez chorego, co skutkowało słabym przestrzeganiem zaleceń.	Stężenie POx obniżyło się z 20 µmol/l do 10 µmol/l przed KTx i 6 µmol/l po 6 mies. Wartość UOx wynosiła 67 µmol/mmol po miesiącu i 40 µmol/mmol po 6 mies. (wartości prawidłowe). eGFR utrzymywał się w zakresie 41-44 ml/min/1,73 m ² po 3-6 mies.. USG nerek nie wykazało złożeń ani nefrokalcynozy.
	Płeć/wiek: męczyzna, 18 r.ż. (w momencie KTx). Genotyp: heterozygota złożona c.[33del];[731T>C].	Leczenie LUM rozpoczęto 17 mies. przed KTx, przed rozpoczęciem leczenia LUM u chorego stosowano dializoterapię przez 60 mies., dawka 3 mg/kg co miesiąc. Po KTx utrzymano LUM, pirydoksynę i hiperhydratację; cytrynian potasu włączono ponownie od 4. miesiąca po operacji.	Stężenie POx zmniejszyło się ze 128 µmol/l do 65 µmol/l w dniu KTx i 26 µmol/l po 3 mies. (redukcja o ok. 80%). Wartość UOx wyniosła 245 µmol/mmol po miesiącu i 283 µmol/mmol po 6 mies. eGFR wzrósł z 22 po 1. mies. do 88 ml/min/1,73 m ² po 6 mies. Wystąpił epizod ostrego uszkodzenia nerek spowodowany przyczyną mechaniczną (limfocela i zakrzep tętnicy), wymagający czasowej dializy. Nie stwierdzono oksalatowych złożeń w biopsji przeszczepu.
	Płeć/wiek: nie podano, 28 r.ż. (w momencie KTx). Genotyp: heterozygota złożona c.[33dup];[847-11G>C].	Leczenie LUM rozpoczęto 13 mies. przed KTx, kontynuowano po przeszczepieniu. Pooperacyjnie utrzymano hiperhydratację i cytrynian potasu, bez pirydoksyny (profil niewrażliwy). W 2.-3. miesiącu po KTx wystąpiły dwa epizody ostrego uszkodzenia nerek; zastosowano intensyfikację hiperhydratacji i dodatkową serię 3 iniekcji LUM w schemacie „nasycającym”.	Stężenie POx uległo redukcji z 150 µmol/l do 72 µmol/l przed KTx i 7 µmol/l po 6 mies. Wartość UOx wyniosła 78 µmol/mmol po 1 mies. oraz 39 µmol/mmol po 6 mies. eGFR utrzymywał się w zakresie 52-60 ml/min/1,73 m ² . Biopsja przeszczepu w 1,5 mies. wykazała pojedyncze złoże oksalanu, które ustąpiły po 4 mies. Zdarzenia niepożądane ograniczały się do przemijających epizodów AKI.
	Płeć/wiek: nie podano, 45 r.ż. (w momencie KTx). Genotyp: heterozygota złożona c.[33del];[454T>A].	Leczenie LUM rozpoczęto 5 mies. przed KTx; przed rozpoczęciem leczenia LUM u chorego stosowano dializoterapię przez 8 mies.	Stężenie POx uległo redukcji się z 91 µmol/l przed leczeniem do 49 µmol/l w dniu KTx i 21 µmol/l po 6 mies. Wartość UOx obniżyła się do 90 µmol/mmol po 1. i 3. mies., następnie wzrosła do 120 µmol/mmol po 12. mies. eGFR po 1. i 3. mies. wynosił 38 ml/min/1,73 m ² , spadł przejściowo do 29 ml/min/1,73 m ² po 6 mies., a w 12. mies. wyniósł 25 ml/min/1,73 m ² . W 3,5 mies. po KTx rozpoznano nefropatię BK wirusa (biopsja), bez cech oksalozy; po redukcji immunosupresji funkcja nerki częściowo się poprawiła. Nie odnotowano oksalatowych złożeń ani nefrokalcynozy.

Badanie	Charakterystyka chorego	Leczenie	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa
Aldabek 2022	Płeć/wiek: chłopiec, bliźnię dwujajowe, wcześniactwo (poród w 31. tygodniu ciąży), masa urodzeniowa 1,5 kg Genotyp: dwie patogenne mutacje genu AGXT: c.481G>T (p.Gly161Cys) oraz c.508>A (p.Gly170Arg)	Założenie obustronnych cewników podwójnie zagiętych (double-J) z późniejszą wymianą i usunięciem, ureteroskopowa ekstrakcja kamieni z laserową litotrypsją. Przed rozpoznaniem PH1: hydrochlorotiazyd (odstawiony po potwierdzeniu PH1). Po rozpoznaniu PH1: Polycitra K oraz pirydoksyna od 11. mies. życia. Leczenie przyczynowe: LUM od 12. mies. życia, dawka 6 mg/kg m.c. podskórnie co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, następnie 3 mg/kg m.c. co miesiąc. Po włączeniu LUM odstawiono Polycitra K i pirydoksynę.	Początkowe wartości parametrów laboratoryjnych przed leczeniem LUM: stężenie kreatyniny w surowicy: 0,47 mg/dl, stosunek UOx/Cr 0,19 mg/mg (wartość powyżej podanego zakresu referencyjnego dla wieku 1-2 lata: <0,103 mg/mg). Po rozpoczęciu LUM: stężenie kreatyniny 0,18 mg/dl (wartość w zakresie biologicznie prawidłowym dla niemowlęcia). Odnotowano poprawę funkcji nerek, brak progresji choroby i poprawę stanu ogólnego w okresie 8 miesięcy obserwacji. Leczenie LUM określono jako dobrze tolerowane w okresie co najmniej 8 miesięcy obserwacji. Odnotowano poprawę objawów skórnych i zachowania (dziecko stało się bardziej aktywne i ekspresyjne emocjonalnie).
	Płeć/wiek: chłopiec, bliźnię dwujajowe, wcześniactwo (poród w 31. tygodniu ciąży), masa urodzeniowa 1,3 kg Genotyp: dwie patogenne mutacje genu AGXT: c.481G>T (p.Gly161Cys) oraz c.508>A (p.Gly170Arg)	Leczenie wspomagające po wykryciu nefrokalcynozy: Polycitra K oraz pirydoksyna. Leczenie przyczynowe: LUM od 12. mies. życia (6 mg/kg m.c. miesięcznie przez 3 miesiące, następnie 3 mg/kg m.c. miesięcznie). W czasie leczenia LUM utrzymano standardową obserwację nefrologiczną (kontrolne USG nerek i pęcherza po 8 miesiącach).	Początkowe wartości parametrów laboratoryjnych przed leczeniem LUM: stężenie kreatyniny w surowicy (przed LUM): 0,31 mg/dl, stosunek Ox/Cr 0,125 mg/mg (wartość powyżej podanego zakresu referencyjnego dla wieku 1-2 lata: <0,103 mg/mg). Po rozpoczęciu LUM: stężenie kreatyniny 0,12 mg/dl (wartość w zakresie biologicznie prawidłowym dla niemowlęcia). Odnotowano poprawę funkcji nerek. W USG po 8 mies. leczenia LUM stabilny obraz bez progresji nefrokalcynozy i bez powstawania nowych kamieni. W okresie co najmniej 8 miesięcy obserwacji nie odnotowano zdarzeń niepożądanych ani nawrotu choroby. Epizody płaczu ustąpiły. Stan ogólny i samopoczucie uległy poprawie.
Meaux 2022	Płeć/wiek: rozpoznanie przedporodowe; noworodek Genotyp: heterozygota złożona warianty c.33dup, c.321_344del.	Leczenie LUM rozpoczęto w 9. dobie życia w dawce 6 mg/kg co miesiąc przez 3 miesiące, następnie zmniejszono do 3 mg/kg. Ze względu na utrzymującą się hiperoksalurię ponownie zwiększono dawkę do 6 mg/kg. Leczenie wspomagające obejmowało hiperhydratację i cytrynian potasu; krótko stosowano stiripentol <i>off-label</i>.	Wartość UOx/Cr wyniosła 1 263 μmol/mmol przy urodzeniu, wzrosła do 2 853 μmol/mmol po 15 dniach, następnie zmniejszyła się do 1 500 μmol/mmol po miesiącu i do 1 060 μmol/mmol po 2 miesiącach. W badaniu USG po 2 miesiącach stwierdzono nefrokalcynozę stopnia 3. Po powrocie do dawki 6 mg/kg nastąpiła normalizacja UOx/Cr do 226

Badanie	Charakterystyka chorego	Leczenie	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa
			μmol/mmol po 7. dawce, a po 9. dawce wartość wynosiła 285 μmol/mmol. Od 10. miesiąca leczenia obserwowano cofanie się echogeniczności w nerkach. Stężenie POx początkowo wynosiło 36 μmol/l, a od 10. miesiąca czynność nerek pozostawała prawidłowa. Nie zgłoszono istotnych zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia LUM.
	Płeć/wiek: kobieta, 2,5 mies. Genotyp: homozygota c.731T>C.	Leczenie LUM rozpoczęto w wieku 3 miesięcy w dawce 6 mg/kg co miesiąc przez 10 miesięcy, przy jednoczesnym standardowym leczeniu wspomagającym.	Po 9 dawkach LUM wartość UOx/Cr zmniejszyła się o ponad 60% i wyniosła 310 μmol/mmol (wartość bliska normie dla niemowląt). Stężenie kreatyniny uległo obniżeniu i ustabilizowało się na poziomie około 120 μmol/l, a eGFR wynosił około 20 ml/min/1,73 m². Nefrokalcynozą stopnia 3. utrzymywała się, jednak nie obserwowano progresji. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia LUM.
	Płeć/wiek: nie podano, 3,5 mies. Genotyp: homozygota c.731T>C p.(Ile244Thr).	Leczenie LUM rozpoczęto przed potwierdzeniem genetycznym, a następnie kontynuowano zgodnie z zaleceniami (z możliwością eskalacji dawki w zależności od odpowiedzi). Stosowano równolegle leczenie wspomagające.	Początkowo wartość UOx/Cr wynosiła 1 651 μmol/mmol, wzrosła do 2 167 μmol/mmol po tygodniu, natomiast po 1. dawce obniżyła się do 1 640 μmol/mmol, a po 2. dawce do 662 μmol/mmol. Stwierdzono wyraźną poprawę biochemiczną. Stężenie POx początkowo wynosiło 36 μmol/l. Kreatynina utrzymywała się na poziomie 30 μmol/l, a eGFR wynosił 77 ml/min/1,73 m². Po 5 dawkach obserwowano poprawę obrazu nefrokalcynozy. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia LUM.
Opisy pojedynczych przypadków			
<i>Bahbah 2025</i>	Płeć/wiek: nie wskazano, 9 r.ż. Genotyp: patogenna mutacja c.33dup p.(Lys12Glnfs*156), prawdopodobna homozygota	W wieku 7 lat i 6 miesięcy wykonano przeszczepienie nerki. Stężenie kreatyniny po przeszczepieniu wzrosło do 110 μmol/l (eGFR 38 ml/min) po 3,5 mies., a następnie do 174 μmol/l (eGFR 24 ml/min) po 4,5 mies. W biopsji potwierdzono złogi szczawianu wapnia, zgodne z nefrokalcynozą, oraz łagodne do umiarkowanego uszkodzenie cewek nerkowych.	Miesiąc po 4 dawce LUM stężenie POx osoczu wyniosło 5 μmol/l, a dializy ograniczono do dwóch sesji tygodniowo. Tydzień po zmniejszeniu liczby dializ kreatynina wynosiła 104 μmol/l (eGFR 41 ml/min), a stężenie szczawianów 6,3 μmol/l. Miesiąc po zakończeniu dializ kreatynina wynosiła 93 μmol/l (eGFR 48 ml/min/1,73 m²).

Badanie	Charakterystyka chorego	Leczenie	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa
		Rozpoczęto leczenie cytrynianem potasu, pirydoksyną i intensywnym nawodnieniem w oczekiwaniu na zgodę na leczenie LUM. W 7,5 miesiąca po przeszczepie rozpoczęto leczenie LUM w dawce 3 mg/kg co miesiąc przez 4 miesiące, a następnie co 3 miesiące. Równocześnie prowadzono intensywną HD – sześć 5-godzinnych sesji tygodniowo, aby zapobiec oksalozie układowej. Po 4 dawkach LUM liczbę sesji zmniejszono do 4 tygodniowo.	Dobowa zbiórka moczu przed 5. dawką LUM wykazała wysokie stężenie szczawianów – 45,6 mg/24h (czyli 83 mg/1,73 m²/24h).
<i>Moretti 2025</i>	Płeć/wiek: mężczyzna, 36 r.ż. Genotyp: homozygota c.33dupC, wariant niewrażliwy na pirydoksynę.	Cztery miesiące po rozpoczęciu regularnych HD (3 razy w tygodniu) oznaczono stężenie POx, które wyniosło 190 µmol/l (norma 30-70 µmol/l). W marcu 2021 r. rozpoczęto leczenie LUM w dawce 3 mg/kg co 3 mies. Do terapii dodano suplement witaminy B6 wraz z cytrynianem potasu i intensywnym nawadnianiem w celu zmniejszenia wytrącania się szczawianów w przeszczepie. W grudniu 2022 r. chory przeszedł izolowane przeszczepienie nerki.	W lipcu 2022 roku, po 13 miesiącach terapii LUM, stężenie POx znacząco spadło do 88 µmol/l. W 1. dniu po przeszczepieniu nerki stężenie POx spadło do 27 µmol/l. Dializy zakończono 15. dnia po operacji, gdy POx osiągnął 16 µmol/l. Ze względu na znaczny spadek pGly do 110 µmol/l w 6. dniu po operacji (z 367 µmol/l wcześniej), podano dodatkową, <i>off-label</i> dawkę LUM 3 mg/kg. Przy wypisie w 20. dniu po operacji: kreatynina 1,4 mg/dl, eGFR 60 ml/min/1,73 m². 2 lata po przeszczepieniu: kreatynina 1,6 mg/dl; GFR 50 ml/min/1,73 m², POx 12 µmol/l. Nie stwierdzono oznak kamicy ani nefrokalcynozy w USG. Chory powrócił do normalnej aktywności.
<i>Makosso 2025</i>	Płeć/wiek: kobieta, nastolatka Genotyp: nie określono.	Hemodiafiltracja intensywna: 6 dni w tygodniu, 4 godziny na sesję. LUM 3 mg/kg co miesiąc (faza nasycająca), następnie schemat co 3 miesiące z nawrotem hiperoksalatemii. Powrót do schematu comiesięcznego przed KTx. Izolowane przeszczepienie nerki po 16 mies. od pierwszej dawki. Leczenie wspomagające: hiperhydratacja i cytrynian potasu.	Stężenie POx przed LUM wynosiło 98 µmol/l i uległo redukcji do 52 µmol/l po fazie nasycającej (redukcja o ok. 47%). Wzrost do 94 µmol/l po przejściu na dawkowanie kwartalne (nawrót). Ponowny spadek do 52 µmol/l po powrocie do schematu comiesięcznego i kwalifikacja do KTx. Ostra odpowiedź komórkowa odrzucenia w 15. dobie po KTx. eGFR po 6 mies. 32 ml/min/1,73 m². Tolerancja intensyfikacji dobra; stężenia wodorowęglanów i przewodnictwo dializatów bez zmian.
<i>Taroni 2024a</i>	Płeć/wiek: kobieta, ur. w 36 tygodniu i 4 dniu Genotyp: heterozygota złożona c.466G>A (p.Gly156Arg) oraz	Rozpoczęto dożylną nawodnienie oraz karmienie piersią wspomagane. Nawadnianie dożylną zakończono 7. dnia życia, gdy niemowlę odzyskało masę urodzeniową po 3% spadku. Następnie utrzymywano nawodnienie na poziomie 1,5 l/m² poprzez karmienie piersią i wspomagane.	Stężenie UOx zaczęło spadać 21. dnia życia (11 dni po pierwszej dawce LUM) i osiągnęło wartość prawidłową w wieku 9 miesięcy.

Badanie	Charakterystyka chorego	Leczenie	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa
	c.943-1G>T; brak odpowiedzi na B6; brak wrażliwości na B6 Rozpoznanie PH1 prenatalnie na podstawie wywiadu rodzinnego i amniopunkcji	W 7. dniu życia poziom szczawianów w moczu wzrósł do 1 200 mmol/mol, a w osoczu wynosił 68 $\mu\text{mol/l}$ (norma <4 $\mu\text{mol/l}$). Kreatynina w surowicy wynosiła 0,68 mg/dl. Leczenie LUM rozpoczęto w 10. dnia życia. Schemat: 3 mg/kg co miesiąc do osiągnięcia masy ciała 10 kg, następnie 6 mg/kg co 3 miesiące. Chory otrzymał tamsulosynę 0,2 mg raz dziennie, co umożliwiło wydalenie kamienia moczowodowego po 3 dniach bez objawów. Leczenie zalecone przez zespół urologii dziecięcej, poza wskazaniami rejestracyjnymi, po uzyskaniu zgody rodziców.	Stężenie POx wyniosło 10 $\mu\text{mol/l}$ i było poniżej progu przesylenia (20 $\mu\text{mol/l}$) w wieku 6 miesięcy. W wieku 20 miesięcy stężenie UOx i funkcja nerek były prawidłowe, a stężenie POx wynosiło 6 $\mu\text{mol/l}$. GFR dojrzewał prawidłowo w 1. r.ż., a funkcja nerek była prawidłowa od urodzenia do ostatniej kontroli. Nie zaobserwowano objawów oksalozy układuowej. Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem LUM.
<i>Chiodini 2022</i>	Płeć/wiek: mężczyzna, 9 r.ż. Genotyp: homozygotyczna duplikacja całego eksonu 9 w AGXT	Rozpoczęto leczenie polegające na intensywnym nawodnieniu (>2 l/m ² na dobę) oraz podawaniu cytrynianu potasu jako inhibitora krystalizacji (100-150 mg/kg/dobę). Zalecono również ograniczenie spożycia soli. Próba leczenia dużymi dawkami pirydoksyny została przerwana po 3 miesiącach z powodu braku spadku stężenia szczawianów w moczu. Pod koniec marca 2020 roku, w wieku 13 lat, chory otrzymał pierwszą dawkę LUM 3 mg/kg, pierwsze trzy dawki podano co miesiąc, a następnie dawki podtrzymujące co 3 miesiące, począwszy od miesiąca po ostatniej dawce nasycającej.	Chory wykazał szybki i trwały spadek wartości UOx/Cr, średnio o ok. 70% po LUM (z 0,25 do 0,08 mol/mol po 1 miesiącu; norma <0,06 mol/mol). Wartości utrzymywały się na niskim poziomie do 18. miesiąca. Stężenie POx również gwałtownie spadło po pierwszej dawce LUM – z 32 $\mu\text{mol/l}$ do 13 $\mu\text{mol/l}$ (norma <27 $\mu\text{mol/l}$). Prawidłowy poziom osiągnięto już po pierwszej dawce i utrzymywał się przez cały 18.-miesięczny okres obserwacji. Średnia redukcja POx wyniosła ok. 60%. Wskaźnik eGFR pozostał stabilny – od 60 ml/min/1,73 m ² na początku do 62 ml/min/1,73 m ² po 18 miesiącach. Badania USG nerek, wykonywane przed każdą dawką LUM, nie wykazały istotnych zmian. Jednak w ciągu 18 miesięcy po rozpoczęciu leczenia nie zaobserwowano powstawania nowych kamieni, a istniejące nie powiększyły się. Chory nie doświadczał kolki nerkowej ani nie wymagał pilnych interwencji urologicznych. Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych ciężkich ani o ciężkim nasileniu, poza przejściowymi i bezobjawowymi epizodami makroskopowego krwiomoczu po pierwszych czterech iniekcjach LUM.
<i>Poyah 2021</i>	Płeć/wiek: kobieta, 40 r.ż. Genotyp: homozygotyczna mutacja: c.680+1G>A	Rozpoczęto leczenie doustną pirydoksyną oraz intensywną hemodializę. Osiem miesięcy po rozpoczęciu dializ chorą wpisano na listę oczekujących na przeszczepienie nerki i	Stężenie POx w osoczu przed dializą zmniejszyło się z 98,2 do 62,8 $\mu\text{mol/l}$ (o 36%) po zastosowaniu LUM.

Badanie	Charakterystyka chorego	Leczenie	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa
		wątroby. Rozwinęły się u niej obustronne deformacje palców typu oraz ograniczenie chwytu. Leczenie LUM w dawce 1 mg/kg podskórnie – co miesiąc przez 3 miesiące, a następnie co 3 miesiące – włączono 11 miesięcy po pierwszej prezentacji choroby.	Po 3 miesiącach stosowania LUM nie zaobserwowano działań niepożądanych, jednak chora nadal wymaga dializ.

Źródło: opracowanie własne na podstawie Saffe 2025, Taroni 2024, Kayal 2024, Biebuyck 2023, Sellier-Leclerc 2023, Méaux 2022, Bahbah 2025, Moretti 2025, Makosso 2025, Taroni 2024a, Chiodini 2022, Poyah 2021

7. Raport AOTMiT

Produkt leczniczy Oxlumo® (lumazyran) po raz pierwszy został oceniony w 2021 roku przez AOTMiT w ramach tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI), natomiast od marca 2022 roku podlega refundacji w Programie lekowym B.129.FM. jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności, finansowana w ramach Funduszu Medycznego. Zgodnie z przepisami, ze względu na niekompletność danych klinicznych po 2 latach, okres refundacji został automatycznie przedłużony o kolejne 2 lata. W związku z upływem okresu przedłużonej decyzji refundacyjnej Agencja AOTMiT przygotowała raport oceniający produkt leczniczy Oxlumo® na podstawie dostępnych dowodów klinicznych, którego celem była analiza wskaźników efektywności leczenia LUM w ramach Programu lekowego B.129.FM [Raport TLI AOTMiT 2025].

W dokumencie *Raport TLI AOTMiT 2025* wyniki uzyskane przez chorych leczonych LUM w ramach obowiązującego programu lekowego B.129.FM. zestawiono z wynikami głównego badania rejestracyjnego *ILLUMINATE-A* oraz danymi z badań RWE [Raport TLI AOTMiT 2025].

7.1. Analiza wyników chorych leczonych w ramach Programu lekowego B.129.FM.

Dane pozyskano z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych. W raporcie przedstawiono wyniki dotyczące:

- procentowej zmiany dobowego wydalania szczawianów z moczem;
- zmiany funkcji nerek na podstawie wartości eGFR;
- całkowitej zmiany dobowego wydalania szczawianów z moczem u indywidualnych chorych;
- oszacowania odsetka chorych, u których obserwowano normalizację dobowego wydalania szczawianów z moczem.
- profilu bezpieczeństwa terapii [Raport TLI AOTMiT 2025].

Analizę skuteczności przeprowadzono z wykorzystaniem modeli mieszanych dla powtarzających się pomiarów, szczegółowy opis metod statystycznych przedstawiono w rozdziale 4.2 dokumentu *Raport TLI AOTMiT 2025*.

7.1.1. Początkowa charakterystyka chorych

W okresie od marca 2022 r. do sierpnia 2025 r. do leczenia LUM w ramach Programu lekowego B.129.FM. zakwalifikowano 8 chorych. Należy zaznaczyć, że data włączenia chorego do Programu lekowego nie była równoznaczną datą rozpoczęcia leczenia, dlatego też parametry mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego stanu klinicznego chorego w chwili podania LUM [Raport TLI AOTMiT 2025].

W tabeli poniżej przedstawiono początkową charakterystykę chorych leczonych LUM w ramach Programu lekowego B.129.FM.

Tabela 71.
Charakterystyka chorych leczonych LUM w ramach Programu lekowego B.129.FM.

Parametr	Grupa wiekowa		Populacja ogółem
	<18 r.ż.	≥18 r.ż.	
Liczba chorych	5	3	8
Mężczyźni, n (%)	4 (80,0)	0 (0,0)	4 (50,0)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	32,2 (21,72)	57 (2,65)	41,53 (20,87)
Wzrost, średnia (SD) [cm]	124,4 (32,02)	167 (6,56)	140,4 (32,93)
Wiek w momencie kwalifikacji, średnia (SD) [lata]	7,2 (4,92)	22,7 (2,52)	13 (8,93)
Czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia w ramach Programu lekowego, średnia (SD) [mies.]	19,9 (12,72)	106,6 (50,49)	52,4 (53,24)
Wartość eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	86,82 (18,95)	53 (3,61)	74,14 (22,70)
Wydalenie szczawianów z moczem skorygowane o powierzchnię ciała w dobowej zbiórce moczu, średnia (SD) [mmol /1,73 m ² /24h]	1,93 (1,20)	1,45 (0,35)	1,75 (1,10)

Źródło: Raport TLI AOTMiT 2025

Populację leczoną w PL B.129.FM zestawiono z chorymi leczonymi w ramach rejestracyjnego badania *ILLUMINATE-A*. Średnia wieku chorych w momencie kwalifikacji do Programu lekowego wyniosła 13 lat natomiast w badaniu *ILLUMINATE-A* wyniosła 18,7 lat. Warto zaznaczyć, że do badania rejestracyjnego włączono chorych w wieku ≥6 lat, natomiast kryteria włączenia Programu lekowego mówią o wszystkich grupach wiekowych chorych. Początkowa średnia wartość eGFR podczas kwalifikacji do Programu lekowego była niższa w porównaniu z badaniem rejestracyjnym [Raport TLI AOTMiT 2025].

Charakterystykę populacji z badania *ILLUMINATE-A* przedstawiono w załączniku 11.3.1.

7.1.2. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa

Okres obserwacji (od momentu kwalifikacji) chorych w ramach Programu lekowego wynosił od ok. 23 do ok. 35 mies. Dodatkowo interwały czasowe między kolejnymi wizytami kontrolnymi różniły się nieznacznie dla poszczególnych chorych [Raport TLI AOTMiT 2025].

Wykazano istotną statystycznie redukcję dobowego wydalania szczawianów z moczem podczas kolejnych wizyt kontrolnych w porównaniu z wartością początkową. Dodatkowo obserwowano szybkie obniżenie wartości dobowego wydalania szczawianów z moczem po pierwszym podaniu LUM, która następnie ulegała stabilizacji utrzymując się na porównywalnym poziomie do końca obserwacji. Analizy wrażliwości (analizy z wykluczeniem chorego, u którego opóźniono podanie LUM, analizy z wyłączeniem pierwszej wizyty kontrolnej) wykazały spójne wyniki z analizą podstawową [Raport TLI AOTMiT 2025].

Nie wykazano istotnych statystycznie zmian wskaźnika eGFR w stosunku do wartości początkowej [Raport TLI AOTMiT 2025].

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 72.

Zmiana wydalania szczawianów z moczem skorygowanego o powierzchnię ciała w dobowej zbiórce moczu oraz całkowita zmiana eGFR względem wartości początkowej

Numer punktu kontrolnego	Średnia (SEM)		Liczba chorych
	Zmiana wydalania szczawianów z moczem skorygowanego o powierzchnię ciała w dobowej zbiórce moczu [%] – analiza podstawowa	Całkowita zmiana eGFR względem wartości początkowej [ml/min/1,73 m ²]	
1	-56,15 (6,22)	4,31 (6,16)	8
2	-54,66 (14,09)	3,47 (6,36)	8
3	-57,00 (8,95)	5,09 (6,25)	8
4	-56,91 (9,50)	-1,46 (2,14)	8
5	-56,83 (6,85)	2,03 (5,60)	8
6	-58,42 (4,56)	-0,85 (4,87)	8
7	-60,01 (9,76)	13,90 (7,41)	5
8	-57,54 (10,78)	3,80 (7,57)	5
9	-57,17 (11,40)	4,50 (5,82)	5
10	-56,39 (14,82)	3,90 (9,05)	4

Źródło: Raport TLI AOTMiT 2025

Po 6 mies. (2. punkt czasowy) leczenia całkowita zmiana dobowego wydalania szczawianów z moczem skorygowana o powierzchnię ciała w stosunku do wartości początkowej zawierała

się w zakresie od -3,84 do 0,39. Wzrost w zakresie dobowego wydalania szczawianów w moczu w przypadku jednego chorego wynika najprawdopodobniej z przekroczonego zaleconego odstępu 3 mies. od podania poprzedniej dawki leku [Raport TLI AOTMiT 2025].

W raporcie przedstawiono również oszacowany odsetek chorych, u których obserwowano normalizację skorygowanego o BSA dobowego wydalanie szczawianów z moczem. Jako GGN przyjęto wartość 0,514 mmol/1,73 m²/24h [Raport TLI AOTMiT 2025].

Po 6 mies. od podania LUM prawidłowe oraz zbliżone do prawidłowego dobowe wydalanie szczawianów z moczem skorygowane o powierzchnię ciała uzyskano odpowiednio u 38% i 88% chorych włączonych do Programu lekowego. W 6. i 10. punkcie kontrolnym odpowiednio 100% oraz 50% chorych osiągnęło zbliżone do prawidłowego dobowe wydalanie szczawianów z moczem [Raport TLI AOTMiT 2025].

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 73.

Normalizacja dobowego wydalania szczawianów z moczem skorygowanego o powierzchnię ciała

Numer punktu kontrolnego	Odsetek chorych [%], N=8	
	≤GGN	≤1,5×GGN
1	38,0	75,0
2	38,0	88,0
3	12,0	88,0
4	50,0	75,0
5	25,0	88,0
6	12,0	100,0
7	20,0	80,0
8	20,0	60,0
9	40,0	60,0
10	25,0	50,0

Źródło: Raport TLI AOTMiT 2025

Zaburzenia układu moczowego w postaci kamicy nerkowej były obserwowane u 6 (75%) chorych. Nie odnotowano innych zaburzeń [Raport TLI AOTMiT 2025].

7.1.3. Zestawienie wyników RWE z wynikami *ILLUMINATE-A*

W badaniu *ILLUMINATE-A*, w 6. mies. odnotowano obniżenie średniej wartości skorygowanego o powierzchnię ciała dobowego wydalania szczawianów z moczem (o 66,9%), w stosunku do wartości początkowej. W 12. miesiącu średnia procentowa zmiana dobowego wydalania szczawianów z moczem skorygowanego o powierzchnię ciała wyniosła -64,1% w grupie LUM/LUM oraz -57,3% w grupie ECM/LUM. Wyniki dla 30 mies. oraz 36 mies. wskazują, że w grupie LUM/LUM wartość skorygowanego o powierzchnię ciała dobowego wydalania szczawianów z moczem uległa zmniejszeniu o 63,5%, a w grupie ECM/LUM o 57,5% w stosunku do wartości początkowej. Wartość $\leq$ GGN lub $\leq 1,5 \times$ GGN dobowe wydalanie szczawianów z moczem skorygowane o powierzchnię ciała w 6. miesiącu badania uzyskało odpowiednio 52% i 84% chorych w grupie LUM. W analizie długookresowej u 76% chorych z grupy LUM/LUM w obu okresach badania oraz u 92% chorych w grupie ECM/LUM dobowe wydalanie szczawianów z moczem wyniosło $\leq 1,5 \times$ GGN. Analiza danych dla chorych leczonych w ramach Programu lekowego wykazała statystycznie istotną redukcję dobowego wydalania szczawianów z moczem skorygowanego o powierzchnię ciała w kolejnych punktach czasowych względem wartości początkowej. Średnia procentowa zmiana wyniosła -54,7%, -56,9% oraz -56,4% odpowiednio w ok. 6., ok. 12. oraz ok. 30. miesiącu obserwacji od podania pierwszej dawki LUM. Wartość $\leq$ GGN lub $\leq 1,5 \times$ GGN po ok. 6 mies. uzyskano u odpowiednio 38% i 88% chorych leczonych w ramach Programu lekowego [Raport TLI AOTMiT 2025].

Dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 74.

Zestawienie wyników chorych leczonych w PL B.129.FM z wynikami chorych włączonych do badania *ILLUMINATE-A*

Parametr	OBS	ILLUMINATE-A	PL B.129.FM
Obniżenie średniej wartości dobowego wydalania szczawianów z moczem skorygowanego o powierzchnię ciała, średnia [%]	6 mies.	-66,9% (LUM)	-54,7%
	12 mies.	-64,1% (LUM/LUM) -57,3% (ECM/LUM)	-56,9%
	30-36 mies.	-63,5% (LUM/LUM) -57,5% (ECM/LUM)	-56,4%
Dobowe wydalanie szczawianów z moczem $\leq$ GGN, odsetek [%]	6 mies.	52% (LUM)	38%
Dobowe wydalanie szczawianów z moczem $\leq 1,5 \times$ GGN, odsetek [%]	6 mies.	84% (LUM)	88%
	12 mies.	76% (LUM/LUM) 92% (ECM/LUM)	-
	30-36 mies.	76% (LUM/LUM) 92% (ECM/LUM)	-

W badaniu *ILLUMINATE-A* wykazano, że wartość eGFR nie uległa zmianie w obu grupach. Średnia zmiana eGFR względem wartości początkowej, w grupie LUM, wyniosła $-3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ w 6. miesiącu oraz $-0,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ w 36. miesiącu. W grupie ECM/LUM po 30 mies. obserwacji średnia zmiana eGFR wynosiła $-7,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. W przypadku analiz dla chorych włączonych do Programu lekowego B.129.FM. nie wykazano trendów średniej zmiany eGFR względem wartości wyjściowej. U jednego chorego współczynnik eGFR wyniósł $59,4 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (4. punkt kontrolny), który następnie wzrósł i osiągnął wartość $64,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ podczas ostatniej wizyty kontrolnej przed datą odcięcia danych. U pozostałych chorych nie raportowano progresji przewlekłej choroby nerek do wyższego stadium zaawansowania w czasie trwania obserwacji [Raport TLI AOTMiT 2025].

Warto zaznaczyć, że dane dla porównania względem chorych leczonych w ramach Programu lekowego przedstawione w dokumencie *Raport TLI AOTMiT 2025* dotyczą populacji chorych zgodnej z aktualnie obowiązującym Programem lekowym B.129.FM.

Przedmiotem niniejszej analizy jest przedłużenie finansowania LUM w ramach Programu lekowego B.129.FM. Kryteria włączenia do wnioskowanego Programu lekowego zostały rozszerzone

²⁰. W związku z powyższym, w raporcie przedstawiono zarówno dane z badania *ILLUMINATE-A*, jak i dane dla dwóch jednoramiennych badań *ILLUMINATE-B* oraz *ILLUMINATE-C*, które odpowiadają populacji chorych dla wnioskowanego rozszerzenia Programu lekowego B.129.FM. Dodatkowo w niniejszej analizie przedstawiono również wyniki dla analizy końcowej badania *ILLUMINATE-A* (60 mies.), których nie uwzględniono w dokumencie *Raport TLI AOTMiT 2025*, a które również wskazują na utrzymującą się skuteczność oraz bezpieczeństwo LUM.

7.1.4. Wyniki badań RWE

W dokumencie *Raport TLI AOTMiT 2025* uwzględniono 5 badań dotyczących danych RWE, w których oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo LUM (*Deesker 2025*, *Safe 2025*, *Taroni 2024*, *Sellier-Leclerc 2025* oraz *Martin-Higueras 2024*) [Raport TLI AOTMiT 2025]. Odnalezione publikacje wskazują na skuteczność oraz bezpieczeństwo analizowanej interwencji w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

²⁰ Zapisy zostały uzgodnione na etapie weryfikacji zgodności względem wymagań określonych w *Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań*

Wyniki badania *Taroni 2024* potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania LUM w praktyce klinicznej w pediatrycznej populacji chorych, podkreślono szczególne korzyści z wczesnego wdrożenia leczenia. W przypadku badania *Safe 2025* raportowano zróżnicowaną odpowiedź na leczenie LUM – chociaż obserwowano redukcję hiperoksalurii u wielu chorych, wyłącznie 1 z nich osiągnął wartość szczawianów w zakresie normy, dodatkowo dwóch (25%) z 8 chorych nie odpowiedziało na leczenie LUM [Raport TLI AOTMiT 2025].

Wyniki z serii przypadków *Safe 2025* i *Taroni 2024* omówiono w rozdziale 6, a wyniki z pozostałych 3 badań RWE zostały szczegółowo omówione w rozdziale 4.4.

7.1.5. Wnioski

Stwierdzono, iż wyniki dotyczące procentowej zmiany skorygowanego o BSA dobowego wydalania szczawianów z moczem oraz częstości normalizacji dobowego wydalania szczawianów z moczem w populacji chorych leczonych w ramach Programu lekowego są nieznacznie niższe od wyników uzyskanych w badaniu *ILLUMINATE-A*. Natomiast częstość występowania zbliżonego do normy skorygowanego o BSA dobowego wydalania szczawianów z moczem po ok. 6 miesiącach leczenia był podobny, zarówno w grupie chorych leczonych w ramach badania *ILLUMINATE-A*, jak i w ramach Programu lekowego [Raport TLI AOTMiT 2025].

Analitycy Agencji wskazali w raporcie, że ze względu na zidentyfikowane ograniczenia analizy: niewielką liczebność populacji, brak możliwości porównania z technologią opcjonalną, nieznacznie różny czas między kolejnymi wizytami (u indywidualnych chorych oraz między chorymi) oraz obliczenie parametrów początkowych przed pierwszym podaniem LUM otrzymane wyniki skuteczności, oraz bezpieczeństwa stosowania LUM należy interpretować z dużą ostrożnością. Niezbędne jest dalsze gromadzenie danych [Raport TLI AOTMiT 2025].

Warto równocześnie zauważyć, że wskazane ograniczenia odnoszą się głównie do analizy danych dla populacji polskiej, gdyż celem raportu była ocena efektywności klinicznej LUM u chorych leczonych w ramach PL B.129.FM. Co więcej, dane prezentowane w niniejszym raporcie HTA obejmują populację szerszą niż omawiana w dokumencie AOTMiT, a która odpowiada w pełni, zarówno zarejestrowanemu, jak i wnioskowanemu wskazaniu. W *Analizie klinicznej* przedstawiono pełen zakres danych, obejmujących wyniki z 3 badań klinicznych, 3 badań obserwacyjnych, 13 publikacji zawierających opisy serii i pojedynczych przypadków oraz wyniki dla populacji polskiej, a także opublikowane przeglądy systematyczne. Podsumowując, liczne dowody pochodzące zarówno z badań klinicznych, badań RWE,

opisów przypadków, jak i analiz wtórnych zebrane w niniejszej analizie potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo lumazyranu u chorych na PH1 we wszystkich grupach wiekowych.

8. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

- wyniki dla chorych w wieku <6 r.ż. z eGFR >45 ml/min/1,73 m² oraz dla chorych z eGFR ≤45 ml/min/1,73 m² (w wieku ≥ 12mies.) lub z podwyższonym stężeniem kreatyniny w surowicy (w wieku <12 mies.) pochodzą z badań jednoramiennych bez grupy kontrolnej (*ILLUMINATE-B*, *ILLUMINATE-C* i *Sellier Leclerc 2024*);
 - należy zaznaczyć, że w przeprowadzonym wcześniej badaniu RCT (*ILLUMINATE-A*), LUM wykazał istotną redukcję stężenia szczawianów w moczu i osoczu względem wartości początkowych w porównaniu z grupą kontrolną (ECM);
 - dodatkowo warto podkreślić, że brak grupy kontrolnej jest uzasadniony, ze względu na małą populację chorych w związku z tym, iż PH1 jest chorobą rzadką;
- wyniki dla chorych po przeszczepieniu są znacznie ograniczone. Leczenie LUM w tej populacji chorych jest więc obarczone względną niepewnością;
- stężenia szczawianów w moczu w grupie niemowląt i małych dzieci analizowane były na podstawie przygodnych próbek moczu (dobowe zbiórki moczu były w tej grupie chorych ograniczone). Została jednak wykazana korelacja między stężeniami UOx:Cr analizowanymi na podstawie przygodnych oraz dobowych zbiórek moczu, co uzasadnia przyjęte podejście w omawianej grupie chorych;
- brak jest danych dotyczących leczenia LUM u chorych z zaburzeniami czynności wątroby (dowolnego stopnia);
- badania włączone do analizy charakteryzowała mała liczebność populacji, co wynika przede wszystkim z faktu, iż PH1 jest chorobą rzadką;
- brak danych dla chorych w wieku powyżej 65 r.ż. – zgodnie z danymi z *EMA EPAR 2020* skuteczność LUM u chorych w wieku powyżej 65 r.ż. może być ekstrapolowana na podstawie wyników dla populacji chorych dorosłych ogółem – dane dotyczące farmakokinetyki wskazują na brak związku pomiędzy ekspozycją na LUM a wiekiem chorych. Ponadto populacja chorych na PH1 obejmuje w większości osoby w wieku <65 r.ż., co potwierdzają również dane z badań RWE;
- wykazanie skuteczności LUM opiera się jedynie na parametrach zastępczych, a ich wartość prognostyczna w leczeniu PH1 nie jest ustalona – zgodnie z danymi *EMA EPAR 2020* parametrom zastępczym w kontekście leczenia PH1 można przypisać

wysoką wiarygodność biologiczną, jednak parametry te należy uznać za niezwalidowane;

- w przypadku badania *Martin-Higueras 2023* decyzje o leczeniu podejmowano lokalnie, w oparciu o wybór lekarza prowadzącego i politykę obowiązującą w danym kraju. Procedury monitorowania również różniły się w zależności od ośrodka. W związku z tym brakuje danych dla niektórych punktów końcowych, a liczba chorych była czasem zbyt niska, aby zapewnić odpowiednią moc statystyczną do wykazania IS wyników. Dodatkowo nie ustalono z wyprzedzeniem punktu odcięcia dla oceny skuteczności LUM – z tego powodu nie można zasugerować najlepszego momentu do oceny skuteczności, a tym samym do kontynuacji lub zaprzestania leczenia. Pomimo wskazanych ograniczeń badanie to odzwierciedla rzeczywistą praktykę kliniczną dotyczącą leczenia PH1 z wykorzystaniem LUM;
- ograniczenia badania *Sellier-Leclerc 2024* wynikają głównie z jego retrospektywnej metodyki. Należy przy tym zaznaczyć, że wykorzystano podobne kryteria włączenia i dokładnie taki sam okres obserwacji (2 lata) jak w badaniach klinicznych *ILLUMINATE* dostarczając tym samym danych RWE, które odpowiadają założeniom badań klinicznych. Jest to ponadto badanie trwające, które ma na celu uzyskanie danych skuteczności i bezpieczeństwa z 5-letniego okresu obserwacji;
- ograniczenia analizy wyników chorych leczonych w ramach PL B.129.FM wskazane przez Analityków AOTMiT obejmowały: niewielką populację, brak danych pozwalających na porównanie interwencji z technologią alternatywną, różnice w czasie pomiędzy kolejnymi wizytami, mniejszą liczbę chorych dla późniejszych punktów kontrolnych, brak analiz wrażliwości dla analizy dotyczącej odsetka chorych z normalizacją stężenia szczawianów oraz wyznaczenie wartości początkowej parametrów przed pierwszym podaniem leku, tj. podczas kwalifikacji do programu lekowego – należy zwrócić uwagę, że wskazane w *Raporcie TLI AOTMiT 2025* ograniczenia wynikają z zawężenia populacji, gdyż celem raportu była ocena efektywności klinicznej LUM u chorych leczonych w ramach PL B.129.FM. W niniejszej analizie zaprezentowano szerszy niż w dokumencie AOTMiT zakres danych i dokonano pełnej analizy wszystkich dostępnych dowodów, uwzględniając oprócz badań eksperymentalnych i obserwacyjnych również liczne opisy serii i pojedynczych przypadków, aby kompleksowo przedstawić profil skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

9. Podsumowanie i wnioski końcowe

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa LUM została przeprowadzona dla zróżnicowanej populacji chorych zdefiniowanej wskazaniem rejestracyjnym dla lumazyranu, tj. zarówno dorosłych, jak i dzieci leczonych z powodu pierwotnej hiperoksalurii typu 1.

Analizy dokonano na podstawie istotnych klinicznie punktów końcowych ocenianych w 3 badaniach klinicznych obejmujących badanie randomizowane z grupą kontrolną (*ILLUMINATE-A*) oraz 2 badania jednoramienne (*ILLUMINATE-B* i *ILLUMINATE-C*). Analizę uzupełniono o wyniki pochodzące z badań 3 badań RWE, tj. *Martin-Higueras 2023*, *Sellier Leclerc 2024*, (*DAILY-LUMA*) oraz *Deesker 2025* oraz dodatkową ocenę bezpieczeństwa. Dokonano również oceny lumazyranu w zakresie stosunku korzyści do ryzyka. Dodatkowo w analizie omówiono informacje przedstawione w dokumencie *Raport TLI AOTMiT 2025*, dotyczącym oceny skuteczności i bezpieczeństwa lumazyranu stosowanego w ramach Programu lekowego B.129.FM.

9.1. Podsumowanie oceny skuteczności

Badania kliniczne

We wszystkich badaniach *ILLUMINATE* wykazano skuteczność leczenia LUM względem punktów końcowych dotyczących stężenia szczawianów, zarówno w moczu, jak i w osoczu. Chorzy leczeni LUM osiągnęli szybką redukcję stężenia szczawianów w moczu oraz osoczu, która utrzymywała się przez cały okres obserwacji we włączonych badaniach. Również wartość eGFR pozostawała na stabilnym poziomie przez cały okres trwania badań w grupie otrzymującej LUM. W czasie badań *ILLUMINATE* obserwowano również zmniejszenie częstości wskaźnika zdarzeń związanych ze złoгами w układzie moczowym. W badaniu *ILLUMINATE-A* dodatkowa analiza pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzona w podgrupach chorych wykazała wyższość LUM względem ECM niezależnie od charakterystyki chorych uwzględniającej m.in. wiek, płeć, rasę, początkowe stężenie szczawianów wydalanych w dobowej zbiorce moczu, stopień zaburzeń czynności nerek, wcześniejsze stosowanie pirydoksyny czy początkową wartość eGFR. Otrzymane wyniki świadczą o wysokiej, utrzymującej się w czasie skuteczności LUM w analizowanej populacji chorych.

Podsumowanie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 75.

Podsumowanie kluczowych wyników skuteczności z badań *ILLUMINATE-A*, *ILLUMINATE-B* oraz *ILLUMINATE-C*

Parametr ^A	ILLUMINATE-A					ILLUMINATE-B		ILLUMINATE-C			
	LUM (N=26)	ECM (N=18)	Wielkość efektu (95% CI)	LUM/LUM (N=26)	ECM/LUM (N=13)	LUM (N=18)		LUM (N=6) Grupa A		LUM (N=15) Grupa B	
Okres obserwacji	6 mies.			60 mies.		6 mies.	30 mies.	6 mies.	24 mies.	6 mies.	24 mies.
Średnia zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu** [%]	LSM: -65,4	LSM: -11,8	LSMD (95%CI): -53,5 (-62,3; -44,8)	-54	-56	-68,41, N=2	-73,5, N=4	LSM: -10,6	-	-	-
Średnia bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu [mmol/1,73 m ² /24h]	LSM: -1,24	LSM: -0,27	LSMD (95% CI): -0,98 (-1,18; -0,77)	-1,13	-0,95	-1,35, N=2	-1,5, N=4	-0,53	-	-	-
Średnia zmiana stosunku UOx:Cr w dobowej zbiórce moczu [%]	LSM: -62,5	LSM: -10,8	LSMD (95% CI): -51,8 (-64,3; -39,3)	-55,74	-57,19	-	-	-	-	-	-
Częstość występowania wartości stężenia szczawianów ≤1,5×GGN w dobowej zbiórce moczu** [%]	84,0	0,0	RD (95% CI): 84 (55; 94)	63,2	66,7	-	-	-	-	-	-
Częstość występowania wartości stężenia szczawianów ≤GGN w dobowej zbiórce moczu** [%]	52,0	0,0	RD (95% CI): 52 (23; 70)	-	-	-	-	-	-	-	-
Średnia zmiana szczawianów w osoczu* [%]	LSM: -39,8, N=23	LSM: -0,3, N=10	LSMD (95% CI): -39,5 (-50,1; -28,9)	-37,13	-49,8	LSM: -31,7, N=13	LSM: -42,5, N=13	-20,3	-60,5	-40,3	-30,6
Średnia bezwzględna zmiana stężenia	LSM: -7,5, N=23	LSM: 1,3, N=10	LSMD (95% CI): -8,7 (-11,5; -6,0)	-7,25, N=23	-9,71, N=10	LSM: -5,2	-6,9	LSM: -35,3	-60,5	LSM: -48,3	-30,6

szczawianów w osoczu* [μmol/l]											
-----------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

*wyniki dotyczące stężenia szczawianów w osoczu analizowano w populacji obejmującej chorych, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę badanego leku i mieli wyjściowe stężenie szczawianów w osoczu $\geq 1,5 \times \text{LLOQ}$ (*Plasma Oxalate Analysis Set*). Wartość LLOQ wynosi 5,55 μmol/l. Do tej grupy należało 23 chorych w grupie LUM oraz 10 chorych w grupie ECM

**wartość skorygowana o BSA

^o ile nie wskazano inaczej, wyniki przedstawiono jako średnią wartość

Tabela 76.

Podsumowanie dodatkowych wyników skuteczności – badania *ILLUMINATE-B* oraz *ILLUMINATE-C*

Parametr	<i>ILLUMINATE-B</i>		<i>ILLUMINATE-C</i>	
	LUM (N=18)		LUM (N=6) Grupa A	LUM (N=15) Grupa B
Okres obserwacji	6 mies.	30 mies.	6 mies.	
Średnia zmiana stosunku UOx:Cr względem wartości początkowych [%]	-72,0	-75,8	LSM:-39,5	-
Średnia bezwzględna zmiana stosunku UOx:Cr względem wartości początkowych [mmol/mmol]	-0,49	-0,5	LSM: -0,188	-
Częstość występowania wartości stosunku UOx:Cr $\leq 1,5 \times \text{GGN}^*$ [%]	50,0	72,2	-	-
Częstość występowania wartości stosunku UOx:Cr $\leq \text{GGN}^*$ [%]	5,6	38,9	-	-
Średnia zmiana eGFR [ml/min/1,73 m ²]	-0,3	-2,0	-	-

*wartość skorygowana o BSA

W badaniu *ILLUMINATE-A* wykazano, że LUM prowadzi do poprawy wyników w zakresie jakości życia. Wyniki kwestionariuszy potwierdzają, że w okresie przedłużonym długookresowe stosowanie LUM wiązało się z poprawą wyników oraz utrzymaniem jakości życia wg KDQOL-36 [PBAC 2025].

Badania RWE

Wyniki przedstawione w długookresowych badaniach obserwacyjnych wskazują na wysoką skuteczność terapii LUM, zwłaszcza w zakresie obniżenia stężenia szczawianów, stabilizacji czynności nerek oraz poprawy lub ustąpienia kamicy nerkowej i nefrokalcynozy. Co istotne wyniki te potwierdzają skuteczność LUM wykazaną w badaniach klinicznych również w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Podsumowanie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 77.
Podsumowanie wyników skuteczności – badania RWE

Badanie	OBS	Populacja	Punkt końcowy	Parametr	Wartość	IS
<i>Martin-Higuera</i> 2023	Mediana 18 mies.	Chorzy z zachowaną funkcją nerek ogółem	Wartość stężenia szczawianów <GGN w 18 mies.	n (%)	5 (b/d)	n/d
			Zmiana stężenia szczawianów w moczu w 18 mies. [%]	Średnia (SD)	-65,7 (b/d)	TAK, p<0,001
			Zmiana wartości wskaźnika eGFR w 18 mies. [%]		10,5 (b/d)	TAK, p<0,05
			Zmiana stężenia szczawianów w osoczu w 18 mies. [%]		-7,0 (b/d)	NIE
	Mediana 15 mies.	Chorzy dializowani	Zmiana stężenia szczawianów w osoczu w 18 mies. [%]		-24,0 (b/d)	NIE
<i>Sellier-Leclerc</i> 2024	24 mies.	DAILY-A – dzieci	Stosunek stężenia szczawianów do kreatyniny w moczu w 24 mies. [μmol/mmol]	Mediana (zakres)	80 (20; 196)	TAK, p=0,0039
		DAILY-A – dorośli			71 (47; 112)	TAK, p=0,0312
		DAILY-B			177 (105; 267)	TAK, p=0,0312
		DAILY-C	Stężenie szczawianów w osoczu w 24 mies. [μmol/l]	Mediana (zakres)	91 (44; 121)	NIE
		DAILY-A – dzieci	Wartość współczynnika eGFR w 24 mies. [ml/min/1,73 m ²]	Mediana (zakres)	90 (61; 141)	NIE
		DAILY-A – dorośli			82 (55; 122)	NIE
		DAILY-B			136 (113; 140)	NIE
		DAILY-A – dzieci	Występowanie złożeń w układzie moczowym w 24 mies.	n (%)	6 (46,2)	n/d
		DAILY-A – dorośli			8 (88,9)	n/d
		DAILY-B			1 (16,7)	n/d
<i>Deesker</i> 2025	24 mies.	Ogółem	Normalizacja**	n (%)	3 (23,1)	n/d
			Znaczący efekt biochemiczny, ale bez normalizacji		9 (69,2)	n/d
			Efekt suboptymalny lub brak efektu		0 (0,0)	n/d

*w związku z tym, że jest to badanie jednoramienne, autorzy określili czy zmiana względem wartości początkowej była istotna statystycznie

** zdefiniowana jako wartość stężenia szczawianów w moczu <0,5 mmol/1,73 m² na dobę lub stosunek szczawianu do kreatyniny ≤0,06 mmol/mmol i stężenie szczawianów w osoczu <6,8 μmol/l

Opisy serii i pojedynczych przypadków

Dane pochodzące z opisów serii i pojedynczych przypadków są generalnie spójne z wynikami badań eksperymentalnych i obserwacyjnych. Terapia LUM umożliwiła szybkie i trwałe obniżenie stężenia UOx i POx, a obserwowany efekt utrzymywał się nawet 12-18 mies. Terapia LUM była skuteczna zarówno u chorych bez przeszczepienia, jak i u chorych, którzy przeszli przeszczepienie nerki. Co więcej, leczenie LUM było skuteczne we wszystkich grupach wiekowych, w tym u noworodków.

9.2. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Badania kliniczne

W czasie badań *ILLUMINATE* nie raportowano zgonów. Zdarzenia niepożądane występowały u większości chorych w czasie trwania badań oraz miały nasilenie łagodne do umiarkowanego. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały rzadko (ok.4-10% chorych łącznie we wszystkich badaniach). Ciężkie AE, jak i AE o ciężkim stopniu nasilenia występowały u 6-71% chorych i 0-52% chorych, przy czym wyższą częstość raportowano w badaniu *ILLUMINATE-C*.

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym o przemijającym charakterze występującym w badaniach była reakcja w miejscu wstrzyknięcia.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 78.

Podsumowanie wyników bezpieczeństwa z badań *ILLUMINATE-A*, *ILLUMINATE-B* oraz *ILLUMINATE-C*

Badanie	OBS	Grupa	Punkt końcowy, n (%)				
			Zgon	AE ogółem	AE o ciężkim stopniu nasilenia	Ciężkie AE	AE prowadzące do przerwania leczenia
<i>ILLUMINATE-A</i>	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)
<i>ILLUMINATE-B</i>	6 mies.	LUM, ogółem	0 (0,0)	18 (100,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)

Badanie	OBS	Grupa	Punkt końcowy, n (%)				
			Zgon	AE ogółem	AE o ciężkim stopniu nasilenia	Ciężkie AE	AE prowadzące do przerwania leczenia
	30 mies.	LUM, ogółem	0 (0,0)	18 (100,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)
ILLUMINATE-C	6 mies.	LUM, ogółem	0 (0,0)	17 (81,0)	3 (14,3)	6 (28,6)	0 (0,0)
	24 mies.	LUM, ogółem	0 (0,0)	21 (100,0)	11 (52,4)	15 (71,4)	2 (9,5)

Badania RWE

W badaniach RWE potwierdzono, że leczenie LUM było dobrze tolerowane. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były przemijające reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Nie raportowano zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka i dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka oraz plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Oxlumo® opisano na podstawie danych pochodzących z dwóch dokumentów opublikowanych przez EMA, tj. *EMA EPAR 2020* oraz *EMA RMP 2022*. Komitet EMA na podstawie wykazanej skuteczności i akceptowalnego profilu bezpieczeństwa terapii LUM w badaniach klinicznych ocenił **ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Oxlumo® jako pozytywny** [EMA EPAR 2020]. Natomiast w dokumencie *EMA RMP 2022* zwrócono uwagę na brak istotnych zagrożeń związanych ze stosowaniem LUM. Za istotne potencjalne zagrożenie uznano wpływ leku na wątrobę, co uzasadniono małą ilością danych na ten temat [EMA RMP 2022].

Zgodnie z *ChPL Oxlumo®* najczęściej zgłaszane u chorych leczonych LUM zaburzenia to reakcje w miejscu wstrzyknięcia. W bazach ADRReports oraz WHO UMC, w których gromadzone są zgłoszenia dotyczące bezpieczeństwa do najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia nerek i dróg moczowych, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych oraz procedury medyczne i chirurgiczne.

Opisy serii i pojedynczych przypadków

Dane pochodzące z opisów serii i pojedynczych przypadków są generalnie spójne z wynikami badań eksperymentalnych i obserwacyjnych. Terapia LUM była ogólnie dobrze tolerowana, a raportowane zdarzenia niepożądane występowały rzadko i obejmowały zwykle łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Nie odnotowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

9.3. Wnioski

Analiza skuteczności lumazyranu względem ustalonego postępowania klinicznego (ECM) wykazała znamienne przewagę analizowanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych odnoszących się do oceny aktywności choroby, w tym w zakresie zmian stężenia szczawianów, oceny funkcji nerek czy występowania złożeń w układzie moczowym, w czasie 6 miesięcy. Uzyskane w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia LUM korzyści zdrowotne ulegały w czasie długookresowego leczenia LUM dalszej poprawie lub utrzymywały się na stałym, wysokim poziomie. Co istotne, redukcja dobowego stężenia szczawianów w moczu była porównywalna w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, początkowe dobowe stężenie szczawianów w moczu, eGFR czy stosowanie witaminy B6. Zbieżne wyniki dotyczące skuteczności terapii LUM obserwowano również w badaniach RWE.

Analiza profilu bezpieczeństwa LUM wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z grupą kontrolną jest w czasie 6 miesięcy porównywalna. W dłuższym okresie obserwacji LUM okazał się być lekiem ogólnie dobrze tolerowanym. Profil bezpieczeństwa LUM u dzieci jest porównywalny z tym obserwowanym u chorych dorosłych a większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych występowała w nasileniu łagodnym do umiarkowanego, miała charakter przemijający i nie skutkowała przerwaniem leczenia.

Wyniki uzyskane z badań jednoramiennych wskazują na wysoką skuteczność oraz korzystny profil bezpieczeństwa LUM w populacji pediatrycznej oraz u chorych z umiarkowanymi/ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² dla chorych w wieku ≥ 12 mies. lub podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy dla chorych w wieku < 12 mies.). Zbieżne wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii LUM obserwowano również w badaniach RWE. Analiza opisów serii i pojedynczych przypadków dodatkowo potwierdziła skuteczność i bezpieczeństwo lumazyranu zarówno u chorych pediatrycznych, jak i dorosłych, w różnych stadiach zaawansowania choroby, w tym u chorych wymagających terapii nerkozastępczej oraz po przeszczepieniu.

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania lumazyranu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Lumazyran niewątpliwie stanowi odpowiedź na pilną niezaspokojoną potrzebę medyczną polegającą na dostępie do skutecznej terapii przyczynowej. Analizowana interwencja wpływa na ograniczenie głównej przyczyny choroby, tj. nadprodukcję szczawianów. Jest pierwszym lekiem zatwierdzonym do stosowania w PH1, który skutecznie obniża stężenie szczawianu do prawidłowej wartości (lub wartości bliskiej prawidłowej) u chorych w każdym wieku ze względnie zachowaną czynnością nerek. Ponadto, LUM jest jedynym lekiem stosowanym w PH1, którego skuteczność została udowodniona w badaniach RCT.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest kontynuowanie finansowania lumazyranu w ramach Programu lekowego B.129.FM, którego kryteria kwalifikacji zostały rozszerzone

[REDAKCE] ²¹. Jest to aktualnie jedyna metoda leczenia przyczynowego chorych na PH1, która jak wykazano w niniejszym opracowaniu jest opcją terapeutyczną o bardzo wysokiej skuteczności zarówno u dorosłych, jak i u dzieci oraz niezależnie od stopnia zaawansowania choroby nerek, jak również cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

²¹ Zapisy zostały uzgodnione na etapie weryfikacji zgodności względem wymagań określonych w *Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań*

10. Dyskusja

Pierwotna hiperoksaluria typu 1 jest chorobą postępującą i potencjalnie śmiertelną. Akumulacja kryształów szczawianu wapnia może prowadzić do uszkodzenia nerek, powstawania złożeń w układzie moczowym oraz nefrokalcynozy. Zwiększone stężenie szczawianów w moczu jest skorelowane z szybszą progresją do schyłkowej niewydolności nerek. Wraz z postępem choroby dochodzi do uszkodzenia wielu narządów w wyniku układowego odkładania się toksycznych kryształów szczawianu. Dodatkowo PH1 jest szczególnie niebezpieczna dla dzieci, których narządy są w trakcie rozwoju. Należy podkreślić, że stosowane przed pojawieniem się lumazyranu ustalone postępowanie kliniczne nie wpływa na przyczynę PH1.

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla lumazyranu stosowanego w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 we wszystkich grupach wiekowych.

Wyniki te jednoznacznie wskazują na wysoką skuteczność analizowanej interwencji zarówno względem ustalonego postępowania klinicznego (ECM) w czasie 6 miesięcy, jak również na uzyskiwanie przez chorych leczonych LUM znaczących korzyści zdrowotnych utrzymujących się w długim okresie obserwacji. Wysokie korzyści kliniczne ze stosowania lumazyranu odnotowano dla szerokiego zakresu istotnych klinicznie punktów końcowych. Efekty te współistnieją z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Znajduje to odzwierciedlenie w opinii EMA, która biorąc pod uwagę udowodnioną skuteczność lumazyranu oraz zidentyfikowane obszary ryzyka uznała, że stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka związanego ze stosowaniem analizowanej interwencji jest pozytywny we wnioskowanej populacji chorych.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona została na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na wysokiej jakości badaniu randomizowanym *ILLUMINATE-A*, w którym uczestniczyła relatywnie wysoka jak na chorobę tak rzadką jak PH1 grupa chorych. Dodatkowo warto podkreślić, że badanie to jest największym badaniem randomizowanym przeprowadzonym z udziałem chorych na PH1. Ocenę wiarygodności badania *ILLUMINATE-A* dokonano zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook za pomocą narzędzia RoB-2. W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniu *ILLUMINATE-A* ryzyko błędów systematycznych wynikających z selekcji, związanych ze znajomością interwencji, oceną punktów końcowych, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie. W wyniku

przeglądu systematycznego do analizy włączono również 2 badania jednoramienne – *ILLUMINATE-B* i *ILLUMINATE-C*, których jakość również była wysoka (obydwa uzyskały 17/18 punktów w skali IHE), oraz 3 badania obserwacyjne dotyczące stosowania LUM w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, tj. *Martin-Higuera 2023*, *DAILY-LUMA (Sellier-Leclerc 2025)* oraz *Deesker 2025*, które uzyskały kolejno 13, 17 oraz 15 z 18 punktów w skali IHE. W związku z powyższym wiarygodność wewnętrzną oceniono jako wysoką.

Wiarygodność zewnętrzna analizy również oceniona została jako relatywnie wysoka. W raporcie uwzględniono randomizowane badanie kliniczne *ILLUMINATE-A*, jak również badania jednoramienne *ILLUMINATE-B* i *ILLUMINATE-C* oraz badania RWE *Martin-Higuera 2023*, *DAILY-LUMA (Sellier-Leclerc 2025)* oraz *Deesker 2025*, a także opisy serii i pojedynczych przypadków. Z uwagi na bardzo niską częstość występowania choroby, heterogeniczność przebiegu klinicznego oraz ograniczoną dostępność chorych uwzględnienie tego rodzaju badań umożliwiło kompleksową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa lumazyranu stosowanego u chorych z PH1, w tym u chorych po przeszczepieniu, a co za tym idzie zwiększenie wiarygodności niniejszej analizy.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie zidentyfikowano żadnego zakończonego badania dla lumazyranu stosowanego w populacji docelowej, które nie zostało opublikowane. Biorąc pod uwagę powyższe ryzyko *publication bias* uznano za niskie.

Lumazyran jest aktualnie finansowany w Polsce w ramach Programu lekowego B.129.FM. „Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)”. Warto jednak wskazać, iż w momencie rozpoczęcia finansowania LUM, w kryteriach włączenia chorych do programu nie byli uwzględnieni chorzy kwalifikowani do badania *ILLUMINATE-C*, tj. chorzy z umiarkowanymi/ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. W związku z udowodnioną skutecznością lumazyranu w tej populacji chorych w czasie do 24 miesięcy, w pełni uzasadnione jest rozszerzenie kryteriów kwalifikacji chorych do Programu lekowego. Z kolei w kontekście kontynuacji finansowania ze środków publicznych lumazyranu w populacji chorych o charakterystyce zgodnej z tymi uczestniczącymi w badaniach *ILLUMINATE-A* i *ILLUMINATE-B* warto podkreślić, iż dostępne są już wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w dłuższych okresach obserwacji, tj. w czasie do 60 miesięcy z badania *ILLUMINATE-A* oraz w czasie do 30 miesięcy z badania *ILLUMINATE-B*. Również te wyniki jednoznacznie wskazują na uzyskiwanie przez chorych korzystnych efektów zdrowotnych z terapii lumazyranem. Wyniki dla dzieci poniżej 6 roku życia z eGFR >45 ml/min/1,73 m² pochodzą zarówno z badania *ILLUMINATE-B*, jak i z badania RWE *DAILY-LUMA (Sellier-Leclerc 2025)*.

Mimo małej liczebności tej podgrupy, nie należy tego traktować jako ograniczenia, ponieważ wyniki dotyczące skuteczności LUM są porównywalne pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi m.in. ze względu na wiek chorych, ale również początkowy eGFR, początkowe dobowe stężenie szczawianów w moczu czy stosowanie pirydoksyny. Wyniki przedstawione w niniejszej analizie wskazują, że wyniki z badania *ILLUMINATE-A* dla dzieci i dorosłych łącznie są w pełni spójne wynikami uzyskanymi w badaniu *ILLUMINATE-B* przeprowadzonym z udziałem dzieci.

Inną kwestią jest brak danych dotyczących skuteczności LUM u chorych z zaburzeniami czynności wątroby, co EMA uznała za potencjalne zagrożenie, jednak jednocześnie wskazano, że nie zaobserwowano klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby lub nieprawidłowych wyników testów wątrobowych wskazujących na hepatotoksyczność. Wskazanie tego aspektu jako potencjalne zagrożenie wynika wyłącznie z relatywnie niewielkiej liczby danych na ten temat. W dokumencie *EMA EPAR 2020* wskazano również na brak dowodów dla chorych w wieku powyżej 65 r.ż. Należy jednak wskazać, że skuteczność LUM w tej podgrupie może być ekstrapolowana na podstawie wyników uzyskanych w populacji chorych dorosłych ogółem. Istotne jest, że dane dotyczące farmakokinetyki wskazują na brak związku pomiędzy stosowaniem LUM a wiekiem chorych.

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono również dodatkową ocenę bezpieczeństwa opartą na dokumentach odnalezionych na stronie EMA, FDA oraz zgłoszeniach z baz ADRReports, WHO UMC i FAERS, które również mogą odzwierciedlać bezpieczeństwo terapii w warunkach praktyki klinicznej. Analiza dokumentu *FDA 2025* wykazała, że dane dotyczące częstości występowania zdarzeń/działań niepożądanych są zgodne z opisanymi szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport, WHO UMC i FAERS należały zaburzenia z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia nerek i dróg moczowych, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, badania diagnostyczne, procedury medyczne i chirurgiczne oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania. Dane przedstawione w tych dokumentach wskazują na porównywalne wnioski nt. profilu bezpieczeństwa w porównaniu z tymi jakie sformułowano na podstawie wyników badań *ILLUMINATE*. Uwzględniając powyższe oraz fakt, iż zgromadzone w niniejszej analizie dowody kliniczne obejmują zróżnicowaną populację chorych, tj. zarówno dzieci, jak i dorosłych cechujących się różnym stopniem zaawansowania choroby nerek, należy wnioskować, że populacja ta jest w pełni reprezentatywna dla populacji polskiej.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano ponadto 2 opracowania wtórne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy – publikacje *Yu 2024* oraz *CADTH 2023*. Przegląd *Yu 2024* zakwalifikowano do kategorii IA, natomiast *CADTH 2023* do kategorii IB. Oba przeglądy cechowały się bardzo niską jakością wg skali AMSTAR 2. Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych wskazują, że stosowanie LUM wpływa istotnie na obniżenie stężenia szczawianów w moczu oraz osoczu, a stosowanie terapii RNAi wiąże się z nieistotnym statystycznie podwyższonym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak biegunka, reakcja w miejscu podania czy wymioty. Wnioski prezentowane w odnalezionych opracowaniach wtórnych są generalnie spójne z wnioskami niniejszej analizy, choć uwzględniono w nich dane dla krótszych okresów obserwacji.

W Raporcie AOTMiT opracowanym w 2020 roku na potrzeby objęcia LUM finansowaniem z Funduszu Medycznego jako główne ograniczenie wskazano fakt, iż ocena skuteczności opiera się na parametrach zastępczych. Zgodnie jednak z wnioskami przedstawionymi w dokumencie NICE [NICE 2022] punkty końcowe analizowane w badaniach *ILLUMINATE* są wysoce istotne klinicznie w ocenie skuteczności leczenia PH1 oraz są punktami końcowymi popieranymi przez agencje regulacyjne i ekspertów klinicznych w leczeniu tej choroby. Dodatkowo w ramach obowiązującego Programu lekowego B.129.FM monitorowanie skuteczności terapii LUM odbywa się m.in. na podstawie oceny dobowego wydalania szczawianów z moczem, badań krwi, w tym kreatyniny z oceną eGFR oraz badań ogólnych moczu [Program lekowy B.129.FM]. Pierwotna hiperoksaluria typu 1 jest chorobą rzadką o podłożu genetycznym, w związku z czym podobnie jak w innych tego typu chorobach dobór punktów końcowych umożliwiających miarodajną ocenę uzyskiwanych przez chorych efektów zdrowotnych, będących klasycznymi pierwszorzędowymi punktami jest utrudniony. Należy jednak podkreślić, iż pomimo wnioskowania o skuteczności LUM na podstawie surogatowych punktów końcowych, wnioskowanie to w pełni odzwierciedla wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego w wyniku stosowania lumazyranu.

W opublikowanym w 2025 r. Raporcie AOTMiT dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa LUM refundowanego w programie lekowym B.129.FM. jako technologii lekowa o wysokim poziomie innowacyjności. Wykazano, że wyniki RWE dla populacji polskiej, obejmujące dotyczące procentowej zmiany skorygowanego o BSA dobowego wydalania szczawianów z moczem oraz częstości normalizacji dobowego wydalania szczawianów z moczem są nieznacznie niższe od wyników uzyskanych w badaniu *ILLUMINATE-A*. Natomiast częstość występowania zbliżonego do normy skorygowanego o BSA dobowego

wydalania szczawianów z moczem po ok. 6 miesiącach leczenia była podobna zarówno w grupie chorych leczonych w ramach badania *ILLUMINATE-A*, jak i w ramach Programu lekowego. Równocześnie ze względu na zidentyfikowane ograniczenia analizy (wskazane w rozdziale 8) otrzymane wyniki skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania LUM należy interpretować z dużą ostrożnością. Wskazano również, iż niezbędne jest dalsze gromadzenie danych [Raport TLI AOTMiT 2025].

W Raporcie AOTMiT z 2025 r. nie uwzględniono wyników dotyczących jakości życia. Warto zauważyć natomiast, że dane z badania klinicznego *ILLUMINATE-A* jednoznacznie pokazują, że stosowanie lumazyranu prowadzi do poprawy jakości życia chorych. Ponieważ skuteczność leczenia raportowana w ramach Programu lekowego jest zbliżona do wyników z badania *ILLUMINATE-A*, można oczekiwać, że również poprawa jakości życia chorych z PH1 leczonych lumazyranem w praktyce klinicznej będzie podobna.

Lumazyran jest dwuniciowym małym interferującym kwasem rybonukleinowym (siRNA), który obniża stężenie oksydazy glikolanowej (GO) w wyniku działania ukierunkowanego molekularnie na informacyjny kwas rybonukleinowy (mRNA) 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 chorych z PH1. Ponieważ GO w szlaku enzymatycznym znajduje się przed aminotransferazą alanino-glioksylanową, której niedobór wywołuje PH1, mechanizm działania LUM jest niezależny od pierwotnej mutacji genu *AGXT*.

Należy podkreślić, że produkt leczniczy Oxlumo® jest pierwszym i jedynym lekiem wskazanym w terapii PH1. Biorąc pod uwagę wyniki jednoznacznie wskazujące na trwały efekt terapeutyczny otrzymany po 6 miesiącach oraz w długim okresie obserwacji należy podkreślić, że stosowanie produktu Oxlumo® jest związane z uzyskiwaniem przez chorych wymiernych korzyści klinicznych. Co istotne, korzyści te nie wiążą się z dodatkowym obciążeniem chorych zdarzeniami niepożądanymi. Lumazyran uzyskał zarówno status leku sierociego, jak również FDA uznała go za terapię przełomową [FDA 2020].

Warto zwrócić uwagę, że produkt leczniczy Oxlumo® uzyskał pozytywną ocenę kliniczną, a jego finansowanie w populacji obejmującej chorych na PH1 we wszystkich grupach wiekowych zostało zarekomendowane przez takie zagraniczne Agencje jak PBAC, NICE,

CDA-AMC, HAS. Co istotne, żadna z zagranicznych Agencji nie zawężyła wskazania do chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium I-III (eGFR >30 ml/min/1,73m²), tym samym należy uznać za zasadne rozszerzenie zapisów dedykowanego Programu lekowego B.129.FM

[REDACTED]. W rekomendacjach podkreślono wysoką niezaspokojoną potrzebę kliniczną w leczeniu PH1. Obecne leczenie wspomagające PH1, obejmujące intensywne dializy, regularne przyjmowanie leków oraz restrykcyjne zasady dotyczące nawodnienia i diety, stanowi znaczne obciążenie dla chorych – szczególnie dla małych dzieci – oraz ich opiekunów. Podkreślono, że twierdzenie o wyższej skuteczności porównawczej LUM jest uzasadnione na podstawie zaobserwowanego zmniejszenia stężenia szczawianów w moczu i osoczu we wszystkich trzech badaniach *ILLUMINATE*. Mimo, że w rekomendacjach zwrócono uwagę, że skala korzyści pozostaje niepewna ze względu na ograniczenia wynikające z małych prób badawczych, to równocześnie przyjęto uzasadnienie, że małe liczebności prób badawczych w badaniach klinicznych, choć zwiększają niepewność wyników, odzwierciedlają rzadkość występowania PH1. W rekomendacjach podkreślono, że leczenie LUM może zapobiegać postępowi choroby, zmniejszać liczbę zabiegów związanych z kamicą nerkową oraz potrzebę dializ i przeszczepień [APD Oxlumo®].

Podkreśla się, że chorzy, u których rozpoznano tę bardzo rzadką, genetyczną chorobę często wymagają pilnej pomocy medycznej i hospitalizacji. Nadmiar szczawianu wytwarzanego przez wątrobę powoduje przewlekłe, postępujące uszkodzenie nerek, któremu może towarzyszyć nagle, ostre pogorszenie czynności nerek, ostatecznie prowadzące do schyłkowej niewydolności nerek. Utrata czynności nerek w PH1 naraża chorych na ciężkie i wyniszczające powikłania układowe, które mogą prowadzić do znacznej chorobowości, w tym utraty wzroku, patologicznych złamań kości i niewydolności serca. Tymczasem produkt leczniczy Oxlumo® stanowi jedyną opcję leczenia ukierunkowaną na leczenie PH1, która może pomóc chorym uniknąć tych konsekwencji oraz pozwalając im prowadzić życie jak najbardziej zbliżone do normalnego.

11. Załączniki

11.1. Strategia wyszukiwania

11.1.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 23.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw, tn]
#1	oxlumo OR lumasiran OR "ad-65585" OR "aln-G01" OR "aln-65585" OR "ad65585" OR "alnG01" OR "aln65585" OR "ad 65585" OR "aln G01" OR "aln 65585"	100	39 [^]	356
#2	[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	167

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (39)

Data wyszukiwania: 6.08.2025 r.

11.1.2. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 79.

Liczba publikacji wyszukanych w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Lumasiran	8
	Oxlumo	16
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) https://www.adrreports.eu/pl/	Lumasiran	1
	Oxlumo	1
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) https://www.vigiaccess.org/	Lumasiran	1
	Oxlumo	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Lumasiran	13
	Oxlumo	9
FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard FDA	Lumasiran	1
	Oxlumo	1
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(lumasiran OR Oxlumo)	10

EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(lumasiran OR Oxlumo)	6
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Lumazyran	0
	Oxlumo	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 5.11.2025 r.

11.2. Przeglądy systematyczne włączone do analizy

11.2.1. Charakterystyka przeglądów systematycznych

Tabela 80.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Yu 2024	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość dowodów	Baza PubMed; Baza Embase; Baza Elsevier; Baza Web of Science. Dodatkowo dokonano analizy list referencyjnych pozyskanych artykułów oraz najnowszych przeglądów. Data przeszukania baz: marzec 2024	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii RNAi u chorych z PH	Do przeglądu włączono łącznie 15 badań (4 RCT, 4 jednoramienne i 7 opisów przypadków), w tym 10 badań dla LUM stosowanego u chorych na PH1.. W przypadku badań RCT wykazano, że standaryzowana różnica średnich (SMD) dla porównania LUM vs PLC wyniosła: - dla bezwzględnego dobowego wydalania szczawianów z moczem: 3,86 (95% CI: -5,51; -2,56); - dla procentowej zmiany dobowego wydalania szczawianów w moczu skorygowanego o BSA: 3,62 (95%CI: 2,98; 4,26); - dla dobowego stosunku UOx:Cr: -2,77 (95%CI: -3,24; -2,30); - dla POx: -1,71 (95%CI: -2,11; -1,30). Metaanaliza wykazała istotne różnice między LUM a PLC w przypadku wszystkich czterech ocenianych wskaźników. W przypadku badań jednoramiennych wykazano, że zmiana względem wartości początkowej, tj. wielkość efektu (ES) wyniosła: - dla procentowej zmiany POx: 37,74 (95%CI 30,57; 44,92); - dla bezwzględnej zmiany POx: -19,85 (95% CI 27,10; 12,61); - dla procentowej zmiany stosunku UOx:Cr: 66,78 (95% CI 62,38; 71,19); - dla bezwzględnej zmiany stosunku UOx:Cr: -0,41 (95%CI -0,61; -0,22); - dla procentowej zmiany dobowego wydalania szczawianów w moczu skorygowanego o BSA: 47,53 (95%CI 19,87; 75,18); - dla bezwzględnej zmiany dobowego wydalania szczawianów w moczu skorygowanej o BSA: -1,23 (95% CI 1,19; 1,26).

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				Metaanaliza wykazała istotną poprawę względem wartości początkowych w przypadku wszystkich sześciu ocenianych wskaźników. W przeglądzie uwzględniono również występowanie zdarzeń niepożądanych w wyniku stosowania terapii RNAi ogółem. Najwyższe ryzyko zaobserwowano w przypadku wystąpienia bólu mięśni lub osłabienia; RR = 3,00 (95%CI 0,21; 43,76). Wynik ten nie był istotny statystycznie. W przypadku LUM vs PLC ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego wynosiło odpowiednio: - dla biegunki: RR = 0,133 (-0,039; 0,305); - dla reakcji w miejscu podania: RR = 0,193 (0,078; 0,307); - dla gorączki: RR = 0,341 (0,216; 0,466); - dla wymiotów: RR = 0,126 (0,037; 0,215). Spośród ocenianych zdarzeń niepożądanych, gorączka wiązała się z wysokim ryzykiem (ES=34%). W opracowaniu wtórnym uwzględniono również siedem opisów przypadków obejmujących 12 chorych. Przedstawiono pełne spektrum cech klinicznych uczestników, schemat leczenia oraz skuteczność kliniczną, w tym wskaźniki laboratoryjne. U chorych po przeszczepieniu nerki, u których zastosowano terapię RNAi nie zaobserwowano odkładania się w tkankach kryształów szczawianów. Wykazano również istotne obniżenie stężenia POx. Opisano również przypadek 10-dniowego noworodka, u którego z powodzeniem zastosowano leczenie LUM w czasie 20-miesięcznej obserwacji. Jak wskazali autorzy, stosowanie LUM wydaje się bezpieczne u tego typu chorych. Autorzy zwrócili uwagę, że LUM działa poprzez hamowanie nadprodukcji szczawianu w wątrobie, co sprawia, że przeszczepienie wyłącznie nerki może być nowatorską i praktyczną opcją leczenia chorych z PH1 i zaawansowaną chorobą nerek. Autorzy zwrócili uwagę na wysoką heterogeniczność badań, która mogła wynikać z braku szczegółowych danych dostępnych we włączonych do metaanalizy badaniach.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
CADTH 2023	Cook: 4/5 (brak oceny wiarygodności badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość dowodów	Baza Medline All przez Ovid; Baza Embase przez Ovid; Baza the US National Institutes of Health's clinicaltrials.gov; Baza WHO's International Clinical Trials Registry Platform; Baza Health Canada's Clinical Trials Database Baza European Union Clinical Trials Register; Data przeszukania baz: 9 czerwca 2022 r. Dodatkowo przeszukano tzw. „szarą” literaturę Data przeszukania: 27 maja do 3 czerwca 2022 r. Dokonano również analizy list referencyjnych pozyskanych artykułów oraz najnowszych przeглядów. Podjęto również kontakt ze sponsorem przeglądu, który dostarczył dodatkowe, nieopublikowane badania.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii LUM w dawce 94,5 mg/0,5 ml u dzieci i dorosłych chorych na PH1.	Do przeglądu włączono łącznie 3 badania (7 publikacji) dotyczące stosowania LUM u osób z PH1 – <i>ILLUMINATE-A</i> , <i>ILLUMINATE-B</i> oraz <i>ILLUMINATE-C</i> . Lumazyran we wszystkich trzech badaniach wykazał istotne obniżenie: • stężenia szczawianów w moczu (skorygowanego względem BSA); • stężenia szczawianów w osoczu; • stosunku szczawian/kreatynina w moczu. W randomizowanym badaniu <i>ILLUMINATE-A</i> wszystkie główne i kluczowe drugorzędowe punkty końcowe dotyczyły obiektywnych miar, były kontrolowane pod kątem wielokrotności (z wyjątkiem eGFR). Większość wyników uznano za klinicznie istotne (z wyjątkiem eGFR) na podstawie opinii ekspertów klinicznych, ponieważ w literaturze nie zidentyfikowano minimalnych istotnych różnic. Wyniki badań jednoramiennych (<i>ILLUMINATE-B</i> i <i>C</i>) były ogólnie spójne z wynikami <i>ILLUMINATE-A</i> , a eksperci kliniczni również uznali je za istotne dla tych populacji. Zmiany w eGFR i jakości życia związanej ze zdrowiem były liczbowo niewielkie; ten ostatni punkt końcowy nie był kontrolowany pod kątem wielokrotności, a ze względu na małą liczbę chorych i krótki czas trwania leczenia nie można było wyciągnąć wniosków co do wpływu LUM na te wyniki. Eksperci oraz zespół przeglądowy CADTH zgodzili się, że dane dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa będą niezbędne do potwierdzenia wyników badań <i>ILLUMINATE</i> oraz lepszego zrozumienia, w jaki sposób główne wyniki badań przekładają się na poprawę długoterminowych rezultatów, takich jak utrzymane obniżenie produkcji szczawianów w wątrobie, zapobieganie kamicy nerkowej oraz progresji do schyłkowej niewydolności nerek (ESKD).

11.2.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 81.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Yu-2024	CADTH 2023
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	Tak	Tak
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Nie	Tak
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Nie	Nie
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	Tak	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak	Tak
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak	Brak danych
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	Nie	Tak
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Tak	Tak
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	Tak	Częściowo tak
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	Nie	Nie
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	Tak	Nie ma zastosowania
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Tak	Nie ma zastosowania
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	Nie	Tak
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Tak	Tak
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	Tak	Nie ma zastosowania
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Tak	Tak
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Umiarkowana

*domeny krytyczne wg publikacji Shea 2017 zaznaczono podkreśleniem

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

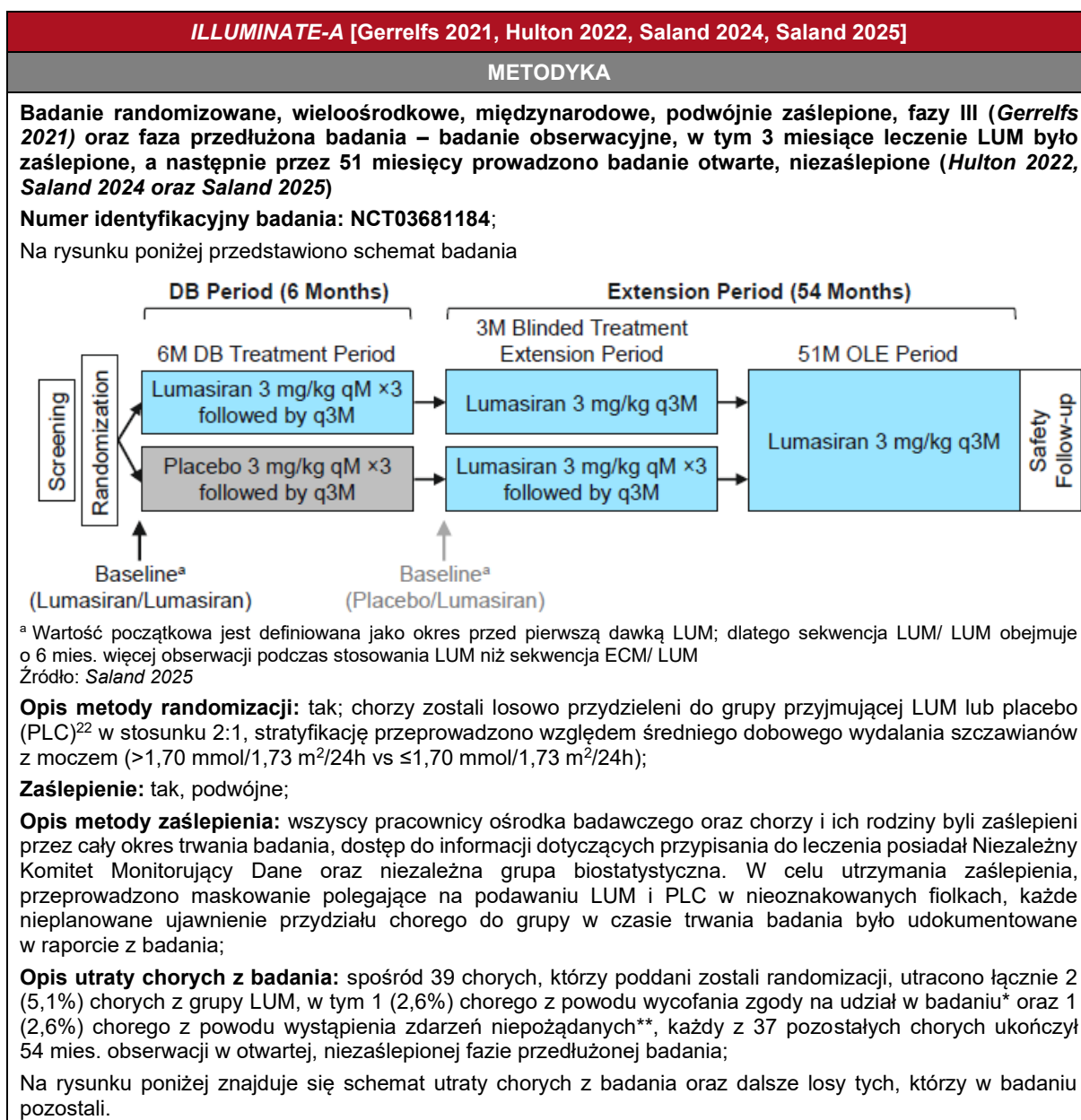
przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

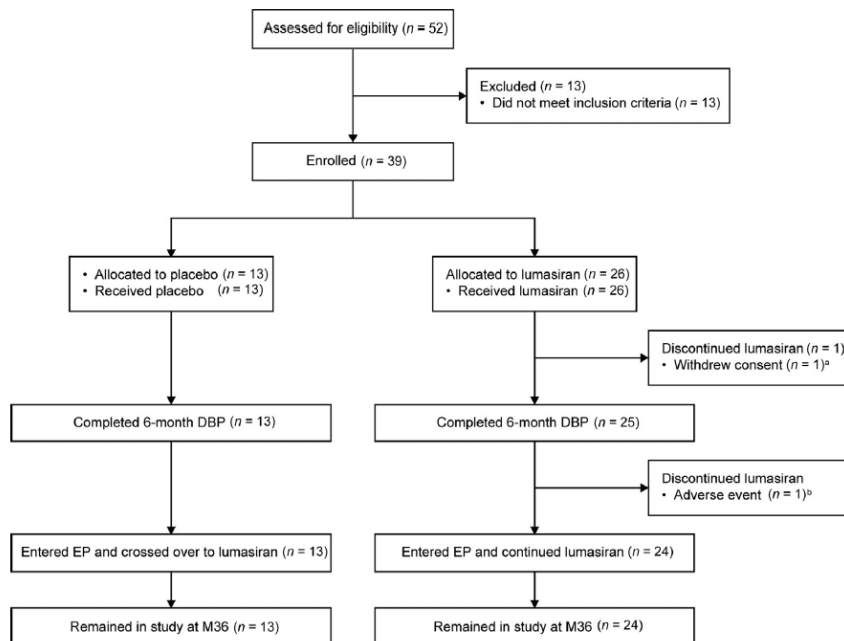
11.3. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

11.3.1. ILLUMINATE-A



²² chorzy formalnie byli randomizowani do grup LUM i PLC, jednak ze względu na fakt, iż faktycznie kontynuowali stosowanie ustalonego postępowania klinicznego, w każdej z części raportu HTA grupa kontrolna będzie opisywana jako ECM (ang. *established clinical management*)

ILLUMINATE-A [Gerrelfs 2021, Hulton 2022, Saland 2024, Saland 2025]



^a Udział został przerwany przez rodzica/opiekuna z powodu niemożności przestrzegania przez chorego testów określonych w protokole; chory nie ukończył 6-miesięcznego okresu DBP

^b Przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych (niezwiązanych z leczeniem), takich jak zmęczenie i zaburzenia koncentracji; chory ukończył 6-miesięczny okres DBP, ale nie przeszedł do fazy EP

Źródło: *Saland 2024*

Skala Jadad: 5/5;

Rob2: niskie ryzyko błędu;

Wyniki dla populacji ITT: tak; analiza obejmowała populację FAS, zdefiniowaną jako wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku lub placebo, analizy punktów końcowych stosowanych do oceny zmian stężeń szczawianów w osoczu obejmowały wszystkich chorych, którzy otrzymywali LUM lub PLC i mieli wyjściowe stężenie szczawianów w osoczu co najmniej 1,5 x dolna granica oznaczalności;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Alnylam Pharmaceuticals;

Liczba ośrodków: 16 ośrodków (8 krajów);

Okres obserwacji: badanie obejmowało 6-miesięczny okres leczenia podstawowego, następnie chorzy mogli uczestniczyć w 54-miesięcznym okresie przedłużenia badania. W badaniu *Hulton 2022* uwzględniono dane pochodzące z 12. Miesięcznego okresu obserwacji, w badaniu *Saland 2024* – z 36. miesięcznego okresu obserwacji, a w badaniu *Saland 2025* dane pochodzące z 60. miesięcznego okresu obserwacji;

Analiza statystyczna i podejście do testowania hipotezy: poziom istotności statystycznej wynosił 0,05, *superiority*. Szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w załączniku 11.3.9.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 6 r.ż.;
- rozpoznanie PH1 potwierdzone analizą genetyczną;
- $eGFR \geq 30$ ml/min/1,73m²;
- średnie dobowe wydalanie szczawianów z moczem $\geq 0,70$ mmol /1,73 m²/24h;
- brak klinicznych objawów pozanerkowej oksalozy układowej;
- w przypadku przyjmowania witaminy B6 (pirydoksyny) – zachowanie stabilnego schematu leczenia przez co najmniej 90 dni przed randomizacją oraz przez 12 miesięcy po pierwszym podaniu badanego leku;

Kryteria wykluczenia:

- kliniczne objawy pozanerkowej oksalozy układowej;

ILLUMINATE-A [Gerrelfs 2021, Hulton 2022, Saland 2024, Saland 2025]

- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (AIAT/AspAT > 2xGGN lub bilirubina całkowita >5 x GGN²³ lub INR > 1,5²⁴);
- aktywne zakażenie HIV lub udokumentowane obecne lub przewlekłe HCV lub HBV;
- eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² według MDRD w przypadku chorych w wieku ≥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;
- jakakolwiek inna choroba lub stan, który w opinii badacza może wpłynąć na przestrzeganie zasad badania przez chorego lub interpretację danych;
- nadwrażliwość na leki, reakcje alergiczne na oligonukleotydy lub GalNAc, nietolerancja iniekcji podskórnych w wywiadzie;
- ciąża, karmienie piersią lub planowane zajście w ciążę w czasie trwania badania;
- brak możliwości / chęci stosowania skutecznej metody antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym;
- brak możliwości / chęci ograniczenia spożycia alkoholu w trakcie badania²⁵, nadużywanie alkoholu w czasie 12 mies. przed badaniem przesiewowym.

Dane demograficzne

Parametr		LUM	PLC ²⁶
Liczba chorych		26	13
Mężczyźni, n (%)		18 (69,2)	8 (61,5)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		16,5 (6; 47)	11,0 (6; 60)
Wiek, n (%)	6-18 lat	14 (53,8)	8 (61,5)
	18-65 lat	12 (46,2)	5 (38,5)
Rasa, n (%) [^]	Biała	21 (80,8)	9 (69,2)
	Azjatycka	3 (11,5)	3 (23,1)
	Inna	2 (7,7)	1 (7,7)
Region geograficzny, n (%)	Europa	10 (38,5)	8 (61,5)
	Bliski Wschód	5 (19,2)	3 (23,1)
	Ameryka Północna	11 (42,3)	2 (15,4)
Terapia pirydoksyną, n (%)		13 (50,0)	9 (69,2)
Średnie dobowe wydalanie szczawianów z moczem, średnia (SD) [mmol/1,73 m ² /24h] ^{^^}		1,84 (0,60)	1,79 (0,68)
Stężenie szczawianów w osoczu, średnia (SD) [μmol/l] [§]		14,8 (7,6)	15,5 (7,3)
Czynność nerek	eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²] [#]	83,0 (25,5)	78,9 (26,8)

²³ Kwalifikowano chorych z zespołem Gilberta z podwyższoną wtórnie bilirubina, przy czym stężenie bilirubiny musiało wynosić < 2 x GGN

²⁴ W przypadku chorych leczonych antykoagulantami dozwolony był INR <3,5

²⁵ Podczas badania wyklucza się spożycie alkoholu w ilości >2 jednostek/dzień

²⁶ chorzy formalnie byli randomizowani do grup LUM i PLC, jednak ze względu na fakt, iż faktycznie kontynuowali stosowanie ustalonego postępowania klinicznego, w każdej z części raportu HTA grupa kontrolna będzie opisywana jako ECM (ang. *established clinical management*)

ILLUMINATE-A [Gerrelfs 2021, Hulton 2022, Saland 2024, Saland 2025]				
	Kategorie eGFR, n (%) [ml/min/1,73 m ²]	≥90	9 (34,6)	4 (30,8)
		60-90	13 (50,0)	6 (46,2)
		30-60	4 (15,4)	3 (23,1)
Obecność objawów, n (%)##	Brak objawów		2 (7,7)	3 (23,1)
	Złogi w układzie moczowym		21 (80,8)	7 (53,8)
	Nefrokalcynoza		10 (38,5)	7 (53,8)
	Inne		4 (15,4)	3 (23,1)
Wiek w momencie diagnozy, mediana (zakres) [lata]			8 (0; 36)	3 (-1; 59)###
Czas od rozpoznania PH1 do przyjęcia pierwszej dawki leku, mediana (zakres) [miesiące]			70,5 (3; 395)	66 (13; 328)
Genotyp AGXT, n (%)	PR/PR, PR/M lub PR/Ns ²⁷		11 (42,3)	6 (46,2)
	M/M lub M/Ns		6 (23,1)	4 (30,8)
	Ns/Ns		9 (34,6)	3 (23,1)
Średni dobowy stosunek stężenia szczawianów do kreatyniny w moczu, średnia (SD) [mmol/mmol] [§]			0,209 (0,101)	0,237 (0,110)
Średni stosunek stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu, średnia (SD) [mmol/mmol]			0,225 (0,110)	0,236 (0,140)
Średni dobowy stosunek stężenia glikolanów do kreatyniny w moczu, średnia (SD) [mmol/mmol]			0,514 (0,257)	0,503 (0,172)
Średnie stężenie glikolanów w osoczu, średnia (SD) [μmol/l]			122 (63)	107 (50)
Liczba zdarzeń związanych z kamicią nerkową w czasie 12 mies. przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu, mediana (zakres)			0 (0; 2)	0 (0; 1)
Objawowe zdarzenia związane z kamicią nerkową w wywiadzie, n (%)			23 (88,5)	10 (76,9)
Liczba zdarzeń związanych ze złoгами w układzie moczowym w czasie 12 mies. przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu, n (%)	Ogółem		11 (42,3)	4 (30,8)
	1 – 5		8 (30,8)	4 (30,8)
	6 – 10		2 (7,7)	0 (0,0)
	> 10		1 (3,8)	0 (0,0)
Nefrokalcynoza w wywiadzie, n (%)			12 (46,2)	9 (69,2)

²⁷ Genotyp PR zdefiniowano jako odpowiadający na pirydoksynę; M – mutacja zmiany sensu (ang. *missense*); Ns – mutacja nonsensowna (ang. *nonsense*)

ILLUMINATE-A [Gerrelfs 2021, Hulton 2022, Saland 2024, Saland 2025]		
Zakażenia dróg moczowych w wywiadzie, n (%)	11 (42,3)	5 (38,5)
Odmiedniczkowe zapalenie nerek w wywiadzie, n(%)	5 (19,2)	5 (38,5)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: <u>Faza 6-mies. leczenia podstawowego:</u> Chorzy otrzymywali LUM w dawce 3 mg/kg m.c. podskórnie w schemacie raz na miesiąc przez 3 kolejne miesiące (dawka nasycająca), a następnie LUM w tej samej dawce raz na 3 miesiące (dawka podtrzymująca); <u>Faza 54-mies. przedłużenia badania:</u> 3-mies. zaślepiiony okres badania: - chorzy wcześniej leczeni LUM, otrzymywali LUM w pojedynczej dawce podtrzymującej wynoszącej 3 mg/kg m.c. w 6 mies. leczenia ogółem, natomiast w celu utrzymania zaślepienia chorzy otrzymali także 2 dawki placebo w 7. i 8. mies. leczenia; - chorzy wcześniej leczeni ECM otrzymywali LUM w dawce 3 mg/kg m.c. podskórnie w schemacie raz na miesiąc przez 3 kolejne miesiące (miesiąc 6., 7. i 8.); - w 9. mies. leczenia wszyscy chorzy otrzymali pierwszą dawkę LUM podawaną w sposób otwarty, co oznacza początek okresu OLE; 51-mies. otwarty okres badania: wszyscy chorzy otrzymywali LUM w dawce 3 mg/kg m.c. podskórnie w schemacie raz na 3 miesiące; Leczenie wspomagające: kontynuowanie standardowej terapii, w tym hiperhydratacji, stosowanie inhibitorów krystalizacji i/lub pirydoksyny lub kombinacji tych metod do 12 mies. badania. Standardowe leczenie wspomagające (ECM) mogło być dostosowane w fazie przedłużenia badania zgodnie z oceną kliniczną chorego. Dozwolone jest przyjmowanie standardowych witamin i leków stosowanych miejscowo (sterydy nie mogą być stosowane w pobliżu miejsca (miejsc) wstrzyknięcia, chyba że jest to medycznie wskazane), a w przypadkach, w których chorzy okresowo lub przewlekłe stosują niesteroidowe leki przeciwzapalne, muszą być w stanie je tolerować bez wcześniejszych działań niepożądanych; Interwencja kontrolna: <u>Faza 6-mies. leczenia podstawowego:</u> PLC otrzymywane podskórnie w schemacie raz na miesiąc przez 3 kolejne miesiące, a następnie PLC raz na 3 miesiące. Chorzy w grupie badanej oraz kontrolnej kontynuowali przyjmowanie dotychczasowej terapii, która stanowi odzwierciedlenie ustalonego postępowania klinicznego (ang. <i>established clinical management</i>, ECM).		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: - zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu; - bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu; - zmiana stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w dobowej zbiorce moczu; - zmiana stężenia szczawianów w osoczu; - bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu; - odsetek chorych z wartością stężenia szczawianów wynoszącą $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ oraz $\leq \text{GGN}$ w dobowej zbiorce moczu; - wartość współczynnika eGFR; - występowanie złożeń w układzie moczowym; - występowanie nefrokalcynozy; - jakość życia; - profil bezpieczeństwa. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: - wyniki dotyczące farmakokinetycznych punktów końcowych; - wyniki dotyczące eksploracyjnych punktów końcowych (z wyjątkiem występowania kamicy nerkowej i występowania nefrokalcynozy).		

* Chory nie ukończył 6-miesięcznego okresu leczenia podstawowego;

** Chory przerwał leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, które zostały uznane przez badacza za niezwiązane z lekiem badanym. Chory ukończył 6-miesięczny okres leczenia podstawowego (i dokonywał ocen w czasie badania, w tym dobowej zbiórki moczu przez cały okres obserwacji);

^ Rasa została zgłoszona przez chorego lub rodzica/opiekuna chorego. Kategoria „inna” obejmowała 1 chorego w grupie PLC, który zgłosił więcej niż jedną rasę i 2 chorych w grupie LUM, którzy zgłosili „inna”;

^{^^} Wartość wyjściowa jest medianą wartości ze wszystkich prawidłowych 24-godzinnych próbek moczu uzyskanych przed podaniem pierwszej dawki LUM lub PLC. GGN dla 24-godzinnego wydalania szczawianu w moczu wynosi 0,514 mmol/1,73m²/24h. Aby przeliczyć wartości na mg/1,73m²/24h należy pomnożyć je przez 90;
^{\$} GGN wynosi 12,11 μmol/l. Stężenie szczawianów w osoczu analizowane było u 23 chorych w grupie LUM i 10 chorych w grupie kontrolnej;
[#] eGFR obliczano za pomocą wzoru MDRD dla chorych w wieku ≥ 18 lat oraz za pomocą formuły Schwartz dla chorych w wieku od 6 do < 18 lat;
^{##} Chory mógł zaznaczyć więcej niż jedną kategorię; dlatego też wartości procentowe mogą przekraczać 100%;
^{###} Ujemna wartość minimalna dotyczy chorego z rozpoznaniem prenatalnym
[§] Wartość początkowa to średnia wszystkich istotnych 24-godzinnych zbiorów moczu przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (LUM lub grupa kontrolna);
^{||} GGN wynosiła 0,0799 mmol/mmol dla 24-godzinnego stosunku szczawianów do kreatyniny.

11.3.2. ILLUMINATE-B

ILLUMINATE-B [Sas 2022, Hayes 2022, Frishberg 2024]
METODYKA
Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy III, trwające; Numer identyfikacyjny badania: NCT03905694 Badanie składa się z 6. mies. fazy leczenia podstawowego oraz 54. mies. fazy przedłużenia badania, w raporcie uwzględniono dane z 6. mies. fazy leczenia podstawowego [Sas 2022, Hayes 2022], pierwszych 6. mies. fazy przedłużenia badania [Hayes 2022], oraz pierwszych 30 mies. fazy przedłużenia badania (Frishberg 2024)²⁸ Skala IHE: 17/18 (brak informacji o tym, czy chorzy byli włączani kolejno o badania); Opis utraty chorych z badania: wszyscy chorzy, którzy ukończyli podstawowy okres badania, zostali włączeni do okresu przedłużonego i ukończyli pierwsze 30 miesięcy fazy przedłużenia badania; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Sponsor: Alnylam Pharmaceuticals; Liczba ośrodków: 9 ośrodków w 5 państwach; Okres obserwacji: - faza podstawowa 6 mies., mediana czasu leczenia w okresie podstawowym wyniosła 5,6 mies. (5,3; 5,8); - faza przedłużona 54 mies., mediana całkowitej ekspozycji na lek wyniosła 32,6 (27,5; 35,3) mies.; Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej wynosił ≤0,05. Szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w załączniku 11.3.9.
POPULACJA
Kryteria włączenia: - wiek < 6 r.ż., w tym noworodki urodzone co najmniej w 37 tygodniu szacowanego wieku ciążowego (ang. <i>full-term infants</i>); - 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 układu; - w przypadku przyjmowania witaminy B6 (pirydoksyny) – zachowanie stabilnego schematu leczenia przez ≥90 dni przed rozpoczęciem badania; Kryteria wykluczenia: - nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (AIAT/AspAT >2xGGN²⁹ lub bilirubina >1,5xGGN³⁰); - aktywne zakażenie HIV lub udokumentowane obecne lub przewlekłe HCV i HBV;

²⁸ Dane dla dłuższego okresu obserwacji nie zostały dotychczas opublikowane

²⁹ Podczas badania przesiewowego, zgodnie z normą odpowiednią dla wieku

³⁰ Kwalifikowano chorych z zespołem Gilberta z podwyższoną wtórnie bilirubina, przy czym stężenie bilirubiny musiało wynosić <2xGGN

ILLUMINATE-B [Sas 2022, Hayes 2022, Frishberg 2024]

- eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² według formuły Schwarza, w przypadku chorych w wieku ≥ 12 miesięcy lub stężenie kreatyniny $> \text{GGN}$ 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 oksalozy układowej;
- przeszczepienie nerki lub wątroby w wywiadzie lub planowane przeszczepienie w czasie 6 miesięcy od podania pierwszej dawki LUM;
- jakakolwiek inna choroba lub stan, który w opinii badacza może wpłynąć na przestrzeganie zasad badania przez chorego lub interpretację danych;
- reakcja alergiczna na oligonukleotydy lub GalNAc, nietolerancja iniekcji podskórnych w wywiadzie;
- brak możliwości / chęci stosowania skutecznej metody antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym.

Dane demograficzne

Parametr		LUM			
		$< 10\text{kg}$	Od 10 do $< 20\text{kg}$	$\geq 20\text{ kg}$	Łącznie
Liczba chorych		3	12	3	18
Wiek, mediana (zakres) [miesiące]		10,1 (3; 14)	50,1 (23; 72)	62,2 (54; 72)	50,1 (3; 72)
Wiek w chwili diagnozy, mediana [miesiące]		0,8	22,7	27,0	16,3
Czas od diagnozy do pierwszego przyjęcia leku, mediana [miesiące]		11,6	28,6	46,4	23,5
Mężczyźni, n (%)		2 (66,7)	3 (25,0)	3 (100,0)	8 (44,4)
Rasa, n (%)	Biała	1 (33,3)	12 (100,0)	3 (100,0)	16 (88,9)
	Inna	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,1)
Region geograficzny, n (%)	Europa	2 (66,7)	5 (41,7)	1 (33,3)	8 (44,4)
	Ameryka Północna	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (66,7)	2 (11,1)
	Bliski Wschód	1 (33,3)	7 (58,3)	0 (0,0)	8 (44,4)
Genotyp, n (%) ³¹	PR/ ³²	0 (0,0)	3 (25,0)	0 (0,0)	3 (16,7)
	M/M lub M/Ns	1 (33,3)	8 (66,7)	1 (33,3)	10 (55,6)
	Ns/Ns	2 (66,7)	1 (8,3)	2 (66,7)	5 (27,8)
Terapia pirydoksyną, n (%)		2 (66,7)	7 (58,3)	2 (66,7)	11 (61,1)
Stosunek szczawianów do kreatyniny w moczu, mediana (min, max) [mmol/mmol ³³]		1,253 (1,126; 1,708)	0,453 (0,166; 1,205)	0,350 (0,255; 0,693)	0,469 (0,166; 1,708)

³¹ Genotyp PR zdefiniowano jako odpowiadający na pirydoksynę; M – mutacja zmiany sensu (ang. *missense*); Ns – mutacja nonsensowna (ang. *nonsense*)

³² Dowolny genotyp PR, M lub Ns

³³ 1 mmol/mmol = 0,796 mg/mg

ILLUMINATE-B [Sas 2022, Hayes 2022, Frishberg 2024]					
Stężenie szczawianów w osoczu ³⁴ , mediana (zakres) [μmol/l]		22,3 (17,2; 30,6)	9,6 (6,6; 19,9)	11,7 (7,2; 18,7)	11,5 (6,6; 30,6)
eGFR, mediana (zakres) [ml/min/1,73m ²] ³⁵		135 (135; 135)*	111 (76; 174)*	90 (65; 135)*	111 (65; 174)/N=16
Zdarzenia związane ze złoгами w układzie moczowym w wywiadzie w czasie ostatnich 12 mies., n (%)		0 (0,0)	2 (16,7)	1 (33,3)	3 (16,7)
Nefrokalcynoza przed rozpoczęciem badania, n (%)		3 (100,0)	10 (83,3)	1 (33,3)	14 (77,8)
Wiek, n (%) [lata]	Od 0 do <1	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,1)
	Od 1 do <2	1 (33,3)	1 (8,3)	0 (0,0)	2 (11,1)
	Od 2 do <6	0 (0,0)	11 (91,7)	3 (100,0)	14 (77,8)
Obecność objawów w momencie diagnozy, n (%)	Brak objawów	2 (66,7)	2 (16,7)	1 (33,3)	5 (27,8)
	Złogi w układzie moczowym	0 (0,0)	4 (33,3)	1 (33,3)	5 (27,8)
	Zaburzenia funkcji nerek	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nefrokalcynoza	1 (33,3)	5 (41,7)	2 (66,7)	8 (44,4)
	Inne	0 (0,0)	5 (41,7)	0 (0,0)	5 (27,8)
Dobowe wydalanie szczawianów z moczem skorygowane o powierzchnię ciała, mediana (zakres) [mmol/1,73 m ² /24h] ³⁶		n/d	1,94 (1,03; 2,02) /N=3	2,72 (2,54; 2,89) /N=2	2,02 (1,03; 2,89) /N=5
Dobowy stosunek stężenia szczawianów do kreatyniny w moczu, mediana (zakres) [mmol/mmol] ³⁷		n/d	0,313 (0,173; 0,475) /N=3	0,373 (0,280; 0,430) /N=3	0,343 (0,173; 0,475) /N=6
Stężenie glikolanów w osoczu, mediana (zakres) [mmol/mmol]		334 (187; 404) /N=3	178 (39; 385) /N=12	108 (103; 384) /N=3	186 (39; 404) /N=18
Liczba chorych z zakażeniem dróg moczowych w wywiadzie, n (%)		0 (0,0)	3 (25,0)	1 (33,3)	4 (22,2)
Liczba chorych z odmiedniczkowym zapaleniem nerek w wywiadzie, n (%)		0 (0,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	2 (11,1)

³⁴ Dla stężenia szczawianów w osoczu GGN=12,11 μmol/l (1,09 mg/ml), określone na podstawie danych uzyskanych od zdrowych dorosłych

³⁵ eGFR [ml/min/1,73 m²] obliczono na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy według formuły Schwarza dla chorych ≥12 mies. życia w momencie oceny

³⁶ Dla dobowego stężenia szczawianów w moczu skorygowanego o powierzchnię ciała określonego na podstawie danych zebranych od zdrowych dorosłych, GGN=0,514 mmol/1,73 m²/24h, GGN; 1 mmol/1,73 m²/24h=90 mg/1,73 m²/24h

³⁷ 1 mmol/mmol=0,796 mg/mg

ILLUMINATE-B [Sas 2022, Hayes 2022, Frishberg 2024]

INTERWENCJA

Interwencja badana:

Chorzy otrzymywali LUM podawany podskórnie w dawkach uzależnionych 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 miesiące (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 miesiące (dawki podtrzymujące).

Chorzy u których wzrost masy ciała w trakcie badania przekroczył próg kolejnej kategorii dawkowania, otrzymywali nowy schemat dawkowania do końca trwania badania lub do momentu osiągnięcia progu kolejnej kategorii dawkowania. Chorzy nie wracali do schematu dawkowania dla niższej m.c., jeśli ich m.c. w trakcie trwania badania zmniejszyła się.

Chorzy, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą, w przypadku zwiększenia masy ciała z <10 kg na ≥10 kg nadal otrzymywali dawkę 3 mg/kg m.c. raz na miesiąc do czasu następnej zaplanowanej wizyty, następnie do końca trwania badania otrzymywali LUM w dawce 6 mg/kg m.c. co 3 miesiące.

W ramach fazy 54-mies. przedłużenia badania leczenie kontynuowano zgodnie ze schematem dla dawek podtrzymujących.

Leczenie wspomagające: w czasie trwania badania podstawowego dozwolone było kontynuowanie standardowej terapii (ECM), w tym hiperhydratacji, stosowanie inhibitorów krystalizacji i/lub pirydoksyny. Dozwolone jest przyjmowanie standardowych witamin i leków stosowanych miejscowo (sterydy nie mogą być stosowane w pobliżu miejsca (miejsc) wstrzyknięcia, chyba że jest to medycznie wskazane), a w przypadkach, w których chorzy okresowo lub przewlekłe stosują niesteroidowe leki przeciwzapalne, muszą być w stanie je tolerować bez wcześniejszych działań niepożądanych.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- 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 złożeń w układzie moczowym;
- występowanie nefrokalcynozy;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- wyniki dotyczące farmakokinetycznych punktów końcowych;
- wyniki dotyczące eksploracyjnych punktów końcowych (z wyjątkiem występowania kamicy nerkowej i występowania nefrokalcynozy).

* N dla poszczególnych kohort nie zostało podane; w badaniu umieszczono jedynie informacje, że dane dla omawianego parametru zgromadzono łącznie dla N=16

11.3.3. ILLUMINATE-C

ILLUMINATE-C [Michael 2022, Sellier Leclerc 2025]

METODYKA

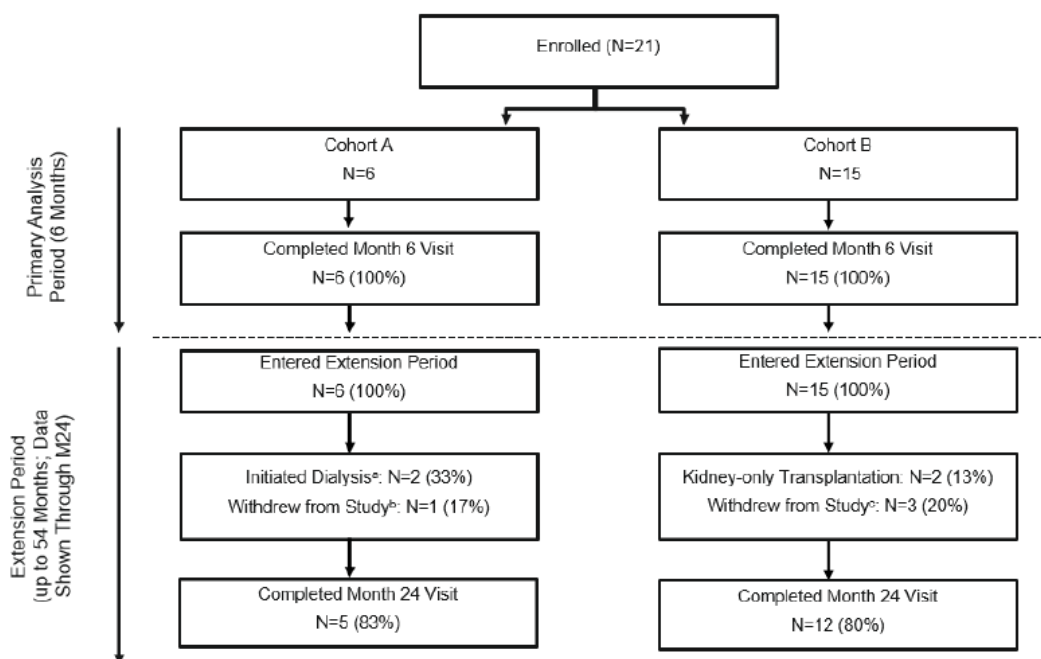
Badanie jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III, trwające³⁸;

Numer identyfikacyjny badania: NCT04152200

Skala IHE: 17/18 (brak opisu, że chorych włączano kolejno);

Opis utraty chorych z badania: tak, wszyscy chorzy ukończyli podstawowy 6-mies. okres badania i zostali włączeni do 54-mies. okresu badania przedłużonego. W czasie okresu przedłużonego z badania utracono 4 (19,0%) z 21 chorych;

Na poniższym rysunku przedstawiono schemat utraty chorych.



^a Wartość wyjściowa eGFR: 8,6 oraz 16,0 ml/min/1,73m²

^b Jeden chory wycofał zgodę z powodu decyzji lekarza o braku korzyści z leczenia

^c Przeszczepienie wątroby i nerki (N=2); brak zdolności do samodzielnego wyrażenia zgody po osiągnięciu wieku 18 lat (wcześniejsza zgoda udzielona przez rodziców; N=1)

Źródło: Sellier Leclerc 2025

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Alnylam Pharmaceuticals;

Liczba ośrodków: 13 ośrodków (10 krajów);

Okres obserwacji: 6-miesięczny okres leczenia podstawowego, 54-miesięczny okres przedłużenia badania. W publikacji Sellier Leclerc 2025 przedstawiono wyniki dla 24. miesięcznego okresu obserwacji fazy przedłużonej badania;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej wynosił ≤0,05. Szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w załączniku 11.3.9.

³⁸ W ramach badania chorzy zostali podzieleni na dwie kohorty:

- kohorta A obejmowała chorych, którzy nie byli poddawani hemodializie w momencie rozpoczęcia badania;
- kohorta B obejmowała chorych poddawanych hemodializie w momencie rozpoczęcia badania. Zmiany schematu dializ, w tym częstotści, czasu trwania, rozmiaru lub typu filtra oraz przepływu krwi były niedozwolone podczas badania przesiewowego oraz 6 miesięcznego okresu podstawowego badania, z wyjątkiem sytuacji, w których zmiany były konieczne ze względów medycznych.

ILLUMINATE-C [Michael 2022, Sellier Leclerc 2025]

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- rozpoznanie PH1 potwierdzone analizą genetyczną;
- stężenie szczawianów w osoczu $\geq 20 \mu\text{mol/l}$ (przy GGN=12,11 $\mu\text{mol/l}$);
- eGFR $\leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (dla chorych w wieku ≥ 12 mies.)³⁹ 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;
- 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);

Kryteria wykluczenia:

- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (AIAT/AspAT $>2 \times \text{GGN}^{40}$, bilirubina $>1,5 \times \text{GGN}^{41}$, INR $>1,5^{42}$, 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 przesiewowego⁴³;
- 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);
- jakakolwiek inna choroba lub stan, który w opinii badacza może wpłynąć na przestrzeganie zasad i zgodność badania, interpretację danych, bezpieczeństwo i/lub udział chorego w badaniu⁴⁴;
- brak możliwości / chęci ograniczenia spożycia alkoholu w trakcie badania⁴⁵, nadużywanie alkoholu w czasie 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym w wywiadzie;
- 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;
- jakakolwiek inna choroba lub stan, który w opinii badacza może uniemożliwić udział w badaniu przez ≥ 12 miesięcy;
- ciąża, karmienie piersią lub planowane zajście w ciążę w czasie trwania badania;
- brak możliwości / chęci stosowania skutecznej metody antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym.

Dane demograficzne

Parametr	LUM (grupa A)	LUM (grupa B)	Łącznie
Liczba chorych	6	15	21

³⁹ Dla chorych ≥ 18 r.ż. obliczone za pomocą MDRD, dla chorych ≥ 12 miesięcy do <18 r.ż. za pomocą formuły Schwarza

⁴⁰ Norma odpowiednia dla wieku

⁴¹ Kwalifikowano chorych z zespołem Gilberta z podwyższoną wtórnie bilirubiną, przy czym stężenie bilirubiny musiało wynosić $<2 \times \text{GGN}$

⁴² Dla chorych nieprzyjmujących leków przeciwzakrzepowych; w przypadku chorych leczonych antykoagulantami dozwolony był INR $<3,5$

⁴³ Konsultacja z monitorem medycznym była wymagana w przypadku stosowania produktu leczniczego niezatwierdzonego do obrotu, niezależnie od okresu od podania pierwszej dawki badanego leku

⁴⁴ W tym istotne niestabilne zaburzenia sercowo-naczyniowe, neurologiczne, żołądkowo-jelitowe, endokrynologiczne, nerkowe lub zaburzenia psychiczne niezwiązane z PH1, stwierdzone na podstawie wyników badań laboratoryjnych lub wywiadu medycznego

⁴⁵ Podczas badania wyklucza się spożycie alkoholu w ilości >2 jednostek/dzień

ILLUMINATE-C [Michael 2022, Sellier Leclerc 2025]				
Mężczyźni, n (%)		3 (50,0)	9 (60,0)	12 (57,1)
Czas od rozpoznania do przyjęcia pierwszej dawki leku, mediana (zakres) [mies.]		72,2 (4; 350)	16,6 (6; 440)	21,6 (4; 40)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		9,0 (0; 40)	6,0 (1; 59)	8,0 (0; 59)
Rasa, n (%)^	Biała	4 (66,7)	12 (80,0)	16 (76,2)
	Azjatycka	1 (16,7)	3 (20,0)	4 (19,0)
	Inna	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (4,8)
Region geograficzny, n (%)	Europa	0 (0,0)	8 (53,3)	8 (38,1)
	Izrael	1 (16,7)	2 (13,3)	3 (14,3)
	Ameryka Północna	1 (16,7)	2 (13,3)	3 (14,3)
	Zjednoczone Emiraty Arabskie	0 (0,0)	3 (20,0)	3 (14,3)
	Inny	4 (66,7)	0 (0,0)	4 (19,0)
Genotyp ⁴⁶ , n (%)	PR ⁴⁷	0 (0,0)	5 (33,3)	5 (23,8)
	M/M lub M/Ns	5 (83,3)	7 (46,7)	12 (57,1)
	Ns/Ns	1 (16,7)	3 (20,0)	4 (19,0)
Terapia pirydoksyną, n (%)		4 (66,7)	7 (46,7)	11 (52,4) ⁴⁸
Średnie dobowe wydalanie szczawianów z moczem, mediana (zakres) [mmol /1,73 m ² /24h] ⁴⁹		2,01 (0,56; 2,47)/N=5	1,28 (1,28; 1,28)/N=1	1,64 (0,56; 2,47)/N=6
Stężenie szczawianów w osoczu, mediana (zakres) [μmol/l] ⁵⁰		57,9 (22,7; 134,0)	103,7 (56,3; 167,0)	100,9 (22,7; 167,0)
Stosunek szczawianów do kreatyniny w moczu, mediana (zakres) [mmol/mmol] ⁵¹		0,332 (0,075; 1,380)/N=6	0,535 (0,451; 0,618)/N=2	0,391 (0,075; 1,380)/N=8
Czynność nerek	eGFR, mediana (zakres) [ml/min/1,73 m ²] ⁵²	16,5 (8,6; 34,1)/N=5	b/d	16,5 (8,6; 34,1)/N=5
Liczba sesji dializacyjnych na tydzień, mediana (zakres)		n/d	6 (3; 7)	n/d

⁴⁶ Genotyp PR zdefiniowano jako odpowiadający na pirydoksynę; M – mutacja zmiany sensu (ang. *missense*); Ns – mutacja nonsensowna (ang. *nonsense*)

⁴⁷ Dowolny genotyp PR, M lub Ns

⁴⁸ W publikacji *Sellier Leclerc 2025* podano, że w grupie A 5 chorych przyjmowało pirydoksynę, dając łączną liczbę 12 chorych. Przyczyna rozbieżności nie jest znana

⁴⁹ Dla dobowego wydalania szczawianów w moczu skorygowanego o BSA, GGN=0,514 mmol/1,73 m²/24h

⁵⁰ Dla stężenia szczawianów w osoczu GGN=12,11 μmol/l (1,09 mg/ml), określone na podstawie danych uzyskanych od 75 zdrowych dorosłych

⁵¹ 1 mmol/mmol=0,796 mg/mg

⁵² eGFR obliczony dla chorych w wieku ≥12 miesięcy, eGFR [ml/min/1,73 m²] obliczono na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy według wzoru MDRD dla chorych w wieku ≥18 lat oraz formuły Schwarza dla chorych od 1 do <18 lat

ILLUMINATE-C [Michael 2022, Sellier Leclerc 2025]

INTERWENCJA

Interwencja badana:

Chorzy otrzymywali LUM podawany podskórnie w dawkach uzależnionych od masy ciała:

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 miesiące (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 miesiące (dawki podtrzymujące).

W ramach fazy 54-mies. przedłużenia badania leczenie kontynuowano zgodnie ze schematem dla dawek podtrzymujących.

Leczenie wspomagające: w czasie trwania fazy podstawowej badania dozwolone było kontynuowanie standardowej terapii, 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. Standardowe leczenie wspomagające mogło być kontynuowane i dostosowane w fazie przedłużenia badania zgodnie z oceną kliniczną chorego. Dozwolone jest przyjmowanie standardowych witamin i leków stosowanych miejscowo (sterydy nie mogą być stosowane w pobliżu miejsca (miejsc) wstrzyknięcia, chyba że jest to medycznie wskazane), a w przypadkach, w których chorzy okresowo lub przewlekłe stosują niesteroidowe leki przeciwzapalne, muszą być w stanie je tolerować bez wcześniejszych działań niepożądanych.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- zmiana stężenia szczawianów w osoczu;
- bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu;
- zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu;
- bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu;
- zmiana stosunku UOx:Cr;
- bezwzględna zmiana stosunku UOx:Cr;
- zmiana współczynnika eGFR;
- występowanie złożeń w układzie moczowym;
- występowanie nefrokalcynozy;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- wyniki dotyczące innych niż określone w PICOS punktów końcowych, m.in. pomiarów kardiologicznych i ocen wykonywanych z wykorzystaniem echokardiografii.

11.3.4. Martin-Higueras 2023

Martin-Higueras 2023 [Martin-Higueras 2023]		
METODYKA		
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe Przydział chorych do grupy: w okresie od stycznia 2021 zebrano dane od 33 chorych leczonych lumazyranem. Skala IHE: 13/18 (badanie retrospektywne, brak informacji czy chorzy byli włączani kolejno, brak jasnych kryteriów włączenia i wykluczenia, chorzy byli dodawani do badania na różnych etapach choroby, nie raportowano zdarzeń niepożądanych); Opis utraty chorych z badania: 3 chorych (P22, P24, and P28) na HD przerwało stosowanie LUM. Leczenie przerwano z powodu zdarzeń niepożądanych lub braku skuteczności; w badaniu opisano wyniki wszystkich włączonych chorych; Klasyfikacja AOTMIT: nie określono – w klasyfikacji AOTMIT nie wyszczególniono jednoramiennego badania obserwacyjnego; Sponsor: Baxter, Fresenius, grant Juan de la Cierva przyznany przez Hiszpańskie Ministerstwo Nauki, PH-Selbsthilfe oraz Fundación Disa. Liczba ośrodków: 12 ośrodków w Europie; Okres obserwacji: mediana czasu leczenia wynosiła 18 miesięcy (zakres: 6; 27) u chorych z zachowaną resztkową funkcją nerek oraz 15 miesięcy u chorych dializowanych; Analiza statystyczna i podejście do testowania hipotezy: badanie jednoramienne – brak testowania hipotezy. W badaniu wykorzystano statystyki opisowe (średnia $\pm$ SD) dla analizy grupowej, nieparametryczny test sparowany Wilcoxon, nieparametryczna analiza korelacji Spearmana. Wykresy zostały wykonane za pomocą programu GraphPad Prism w wersji 9.5.1 (Boston, MA).		
POPULACJA		
Kryteria włączenia: • 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. Kryteria wykluczenia: b/d.		
Dane demograficzne		
Parametr		LUM
Liczba chorych		33
Wiek, średnia (zakres)		21 lat (2 dni; 59 lat)
Grupa wiekowa, n (%)	Dorośli	14 (42,4)
	Dzieci	19 (57,6)
Wydolność nerek, n (%)	Zachowana resztkowa funkcja nerek	20 (60,6)
	Konieczność dializy	13 (39,4)
Mężczyźni, n (%)		19 (57,6)
Stosowanie dializy, n (%)	HD	11 ⁵³ (33,3))
	PD	1 (3,0)
	HD i PD	1 (3,0)

⁵³ W tym 6 dorosłych i 5 dzieci

Martin-Higueras 2023 [Martin-Higueras 2023]		
SCr, średnia (zakres) [mg/dl]		b/d (0,30; 2,35)
Kamienie nerkowe i/lub nefrokalcynoza, n (%)		32 (97,0)
Parametry moczu i osocza ⁵⁴ , średnia (SD)	UOx [mmol/1,73 m ² /24 h]	1,88 (0,8), N=16
	U _{glyc} [mmol/1,73 m ² /24 h]	2,13 (2,3), N=16
	U _{cit} [mmol/1,73 m ² /24 h]	1,78 (1,3), N=16
	POx [μmol/l]	10,48 (4,1), N=14
	P _{glyc} [μmol/l]	48,82 (53,9), N=14
	P _{cit} [μmol/l]	90,3 (37,5), N=11
	eGFR [ml/min/1,73 m ²]	70,8 (23,0), N=16
INTERWENCJA		
Interwencja badana: Lumazyran był 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 kwartalne; • 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. Leczenie wspomagające: U dwóch dorosłych chorych z PH1, u których rozpoznanie zostało postawione późno i którzy wcześniej nie otrzymywali witaminy B6 (P8 i P9), leczenie witaminą B₆ 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.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • zmiana stężenia szczawianów w moczu i osoczu; • wartość stężenia szczawianów <1,5×GGN oraz <GGN; • zmiana wartości współczynnika eGFR; • występowanie złogów w układzie moczowym i/lub nefrokalcynozy. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: • wyniki indywidualnych chorych; • wyniki dotyczące innych niż określone w PICOS punktów końcowych, m.in. dotyczących stężenia glikolanu, glikolu, cytrynianu w osoczu i/lub moczu.		

⁵⁴ UOx – średnie wydalanie szczawianów z moczem; U_{glyc} – średnie wydalanie glikolu z moczem; U_{cit} – średnie wydalanie cytrynianów z moczem; POx – średnie stężenie szczawianów w osoczu; P_{glyc} – średnie stężenie glikolu w osoczu; P_{cit} – średnie stężenie cytrynianów w osoczu; eGFR – szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego

11.3.5. Sellier Leclerc 2024 (DAILY-LUMA)

Sellier Leclerc 2024 [Sellier Leclerc 2024, CT NCT06225882]

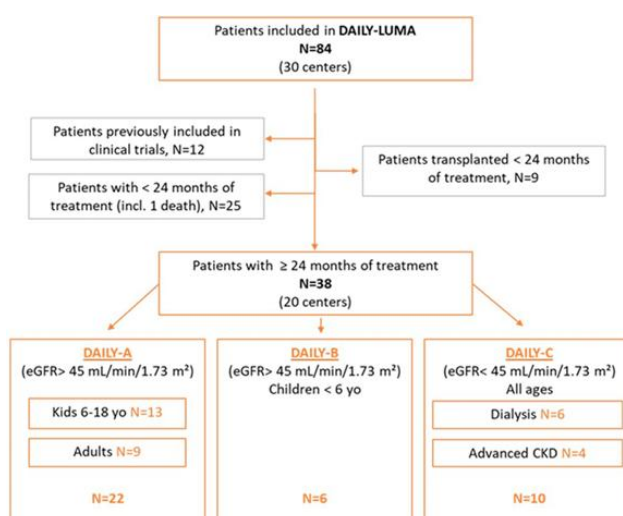
METODYKA

Badanie obserwacyjne, retrospektywno-prospektywne, jednoramienne;

Numer identyfikacyjny badania: NCT06225882 (DAILY-LUMA)

Przydział chorych do grup: badanie miało charakter retrospektywny w okresie 2020-2023, a prospektywny okres zaplanowano na lata 2023-2026. Prospektywna obserwacja została ujednolicona (tj. z zaproponowanym harmonogramem wizyt) we wszystkich ośrodkach, ale nie została wystandaryzowana, aby zachować realia codziennej praktyki klinicznej. Część retrospektywna polegała na zbieraniu już istniejących danych, bez ujednoliconego sposobu postępowania w poszczególnych ośrodkach.

Chorych podzielono na 3 grupy. Przydział chorych do grup leczonych przez ≥ 24 miesiące przedstawiono na poniższym diagramie:



- DAILY-A chorzy w wieku ≥ 6 r.ż. z eGFR > 45 mL/min/1,73 m²;
- DAILY-B chorzy w wieku < 6 r.ż. z eGFR > 45 mL/min/1,73 m²;
- DAILY-C chorzy w każdym wieku z eGFR < 45 mL/min/1,73 m², w tym osoby dializowane;

Skala IHE: 17/18 (badanie częściowo retrospektywne);

Opis utraty chorych z badania: z badania nie utracono żadnego chorego – w czasie badania wystąpiły 2 zgony z powodu jednak wszyscy chorzy zostali uwzględnieni w analizach;

Klasyfikacja AOTMiT: nie określono, w klasyfikacji AOTMiT nie wyszczególniono jednoramiennego badania obserwacyjnego;

Sponsor: grant Alyniam to the Hospices Civils de Lyon;

Liczba ośrodków: 30 ośrodków we Francji;

Okres obserwacji: 2 lata – data zebrania danych: 31 marca 2024 r.; zgodnie z protokołem planowany jest 5-letni okres obserwacji;

Analiza statystyczna i podejście do testowania hipotezy: analizy statystyczne zostały przeprowadzone za pomocą oprogramowania GraphPad Prism (La Jolla, CA). Wyniki opisowe przedstawiono jako medianę (zakres). Ze względu na stosunkowo małą liczbę chorych w każdej podgrupie, nieparametryczny test Wilcozona został zastosowany jedynie dla porównania wartości początkowych i po dwóch latach. Test dokładny Fishera został użyty do porównania proporcji.

Sellier Leclerc 2024 [Sellier Leclerc 2024, CT NCT06225882]					
POPULACJA					
Kryteria włączenia: - 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; Kryteria wykluczenia: - sprzeciw chorego lub jego prawnych opiekunów w przypadku osób niepełnoletnich; - brak objęcia ubezpieczeniem społecznym.					
Dane demograficzne					
Parametr	LUM				
Grupa	DAILY-A (dzieci)	DAILY-A (dorośli)	DAILY-B	DAILY-C (tylko chorzy dializowani)	
Liczba chorych	13	9	6	6	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	13 (6; 18)	31 (19; 55)	1,5 (0,0; 5,0)	11,5 (0,5; 68,0)	
Wiek w momencie rozpoznania, mediana (zakres) [lata]	4,0 (0,1; 14,0)	23 (5; 51)	0,8 (0,3; 2,0)	9,8 (0,3; 64,0)	
Masa ciała, mediana (zakres) [kg]	46,8 (17,6; 92,7)	67,9 (51,0; 94,0)	9,6 (3,2; 24,0)	32,0 (4,0; 86,0)	
Wzrost, mediana (zakres) [cm]	151,5 (111,0; 174,3)	173 (153; 196)	78,5 (52,0; 109,8)	115,3 (60,0; 172,0)	
BMI [kg/m ²]	–	21 (17; 40)	–	–	
Resztkowa diureza, n (%)	–	–	–	1 (16,7)	
Wpisanie na listę oczekujących na przeszczepienie nerki, n (%)	–	–	–	2 (33,3)	
Wpisanie na listę oczekujących na przeszczepienie nerki i wątroby, n (%)	–	–	–	1 (16,7)	
Dawka stosowanego leczenia wspomagającego, mediana (zakres)	Nawodnienie [l/m ² /dzień]	2,0 (1,0; 4,0)	3,0 (1,5; 5,0)	1,5 (0,6; 2,5)	–
	Cytrynian potasu [mg/kg/dzień]	99 (27; 170)	33 (21; 118)	125 (101; 241)	–
	Środek stymulujący erytropoetynę [UI/kg/tydzień]	–	–	–	207 (81; 787)
	Liczba transfuzji krwi w czasie ostatnich 12 miesięcy	–	–	–	3,5 (1,0; 5,0), N=4
Leczenie wspomagające, n (%)	Nocne nawodnienie	5 (38,5)	3 (33,3)	1 (16,7)	–
	Cytrynian potasu	12 (92,3)	7 (77,8)	5 (83,3)	–
	Cytrynian potasu i sodu	–	–	–	1 (16,7)
	Pirydoksyna	10 (76,9)	4 (44,4)	5 (83,3)	5 (83,3)
	G-tube (liczba chorych z gastrostomią)	4 (30,8)	3 (33,3)	3 (50,0)	3 (50,0)

Sellier Leclerc 2024 [Sellier Leclerc 2024, CT NCT06225882]					
	Środek stymulujący erytropoetynę	–	–	–	4 (66,7)
Częstość dializoterapii, liczba (zakres)	Liczba hemodializ w tygodniu	–	–	–	6 (100,0)
	Liczba godzin hemodializ w tygodniu	–	–	–	22,5 (18,0; 24,0)
Rodzaj dializoterapii, n (%)	HD	–	–	–	4 (66,7)
	PD	–	–	–	2 (33,3)
Stężenie biomarkerów, mediana (zakres)	eGFR (Schwartz) [ml/min/1,73 m²]	101 (60; 128)	100 (51; 123)	95 (58; 168)	–
	Dwuwęglan [mmol/l]	24,1 (18,0; 28,5)	25,1 (23,6; 28,4)	21 (18; 25)	24 (19; 27)
	Szczawian/kreatynina [μmol/mmol]	184 (48; 613)	134 (55; 187)	638 (176; 2211)	–
	Szczawian/kreatynina (xGGN)	2,12 (0,48; 6,13)	1,54 (0,94; 2,34)	3,92 (1,76; 18,43)	–
	Hemoglobina [g/l]	–	–	–	100 (87; 104)
	Wapń [mmol/l]	–	–	–	2,39 (2,07; 2,68)
	Fosforany [mmol/l]	–	–	–	1,93 (0,81; 2,68)
	25-hydroksy witamina D [nmol/l]	–	–	–	83 (38; 165)
	Parathormon [ng/l]	–	–	–	181 (23; 350)
	Szczawian w osoczu [μmol/l]	–	–	–	110 (45; 192)
Kamica nerkowa, n (%)		7 (53,8)	9 (100,0)	1 (16,7)	–
Nefrokalcynoz, n (%)		5 (38,5)	0 (0,0)	3 (50,0)	–
INTERWENCJA					
Interwencja badana: lumazyran					
Grupa chorych		Faza nasycenia (pierwsze 4 dawki)		Dalsze dawkowanie	
Masa ciała <10 kg		6 mg/kg co miesiąc (4 dawki)		3 mg/kg co miesiąc	
Masa ciała 10-20 kg		6 mg/kg co miesiąc (4 dawki)		6 mg/kg co 3 miesiące	
Masa ciała >20 kg		3 mg/kg co miesiąc (4 dawki)		3 mg/kg co 3 miesiące	
Leczenie wspomagające: u chorych stosowano nocne nawodnienie, cytrynian potasu, cytrynian potasu i sodu, pirydoksynę, gastrostomię, a u chorych dializowanych za pomocą HD lub PD dodatkowo środek stymulujący erytropoetynę.					

Sellier Leclerc 2024 [Sellier Leclerc 2024, CT NCT06225882]

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- stosunek stężenia szczawianów do kreatyniny w moczu;
- stężenie szczawianów w osoczu;
- wartość współczynnika eGFR;
- występowanie złożeń w układzie moczowym i/lub nefrokalcynozy;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- wyniki indywidualnych chorych;
- wyniki dotyczące innych niż określone w PICOS punktów końcowych, m.in. pomiarów kardiologicznych i ocen wykonywanych z wykorzystaniem echokardiografii oraz ocen dna oka.

HD – hemodializa; PD – dializa otrzewnowa; ESA – czynnik stymulujący erytropoetynę

11.3.6. Deesker 2025

Deesker 2025 [Deesker 2025]

METODYKA

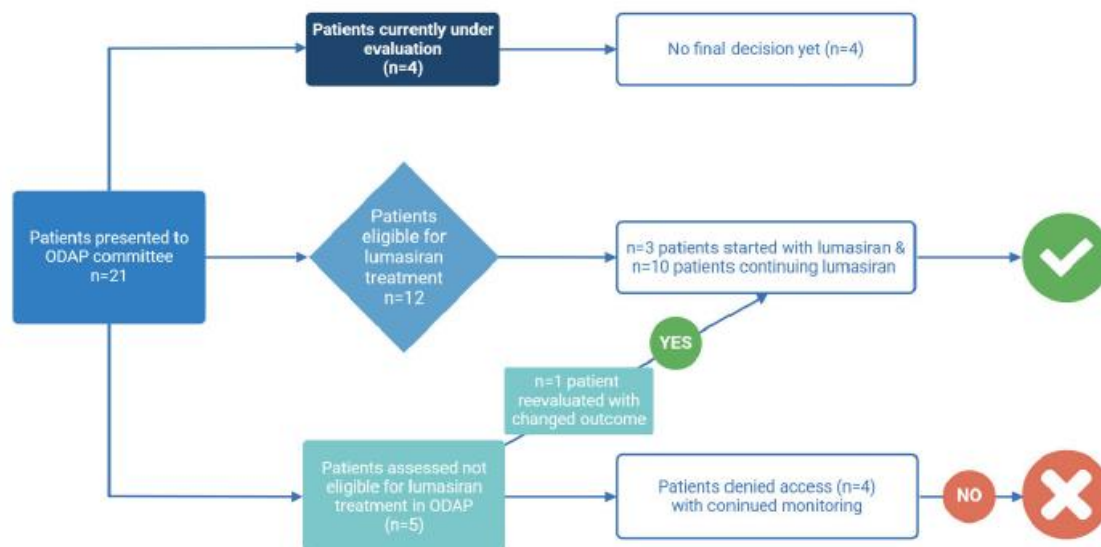
Badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, podzielone na 3 fazy: faza I – pierwsze 6 mies., faza II – okres między 6 mies. a 5. latami, faza III – powyżej 5 lat

Przydział chorych do grupy: w okresie od 1 września 2022 r. do 1 września 2024 r. ocenie pod kątem włączenia do badania poddano 21 chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (PH1). Trzynastu chorych spełniło kryteria rozpoczęcia leczenia lumazyranem. Siedmiu z nich zostało włączonych do programu po zakończeniu udziału w badaniach klinicznych fazy 3: *ILLUMINATE-A* i *ILLUMINATE-C* – po zakończeniu głównego etapu badania oraz fazy przedłużonej. Trzech kolejnych chorych przeszło z programu wczesnego dostępu do fazy 2 programu *ODAP*, kontynuując leczenie LUM bez przerwy;

Skala IHE: 15/18 (badanie jednoośrodkowe – chorzy zostali rekrutowani w różnych ośrodkach, natomiast LUM był podawany w jednym ośrodku referencyjnym, brak informacji czy chorzy byli włączani kolejno, nie przedstawiono szacunków dot. przypadkowej zmienności);

Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 4 (23,5%) z 17 włączonych chorych, w tym: 3 (17,6%) chorych nie zostało dopuszczonych do leczenia LUM w związku z wystarczającą odpowiedzią na pirydoksynę, a 1 (5,9%) chory przeszedł udane przeszczepienie wątroby. Czterech chorych było nadal poddawanych ocenie podczas ostatniej wizyty kontrolnej, ponieważ do podjęcia ostatecznej decyzji potrzebne były informacje z dalszej obserwacji;

Na schemacie poniżej przedstawiono schemat badania *ODAP*:



Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Deesker 2025 [Deesker 2025]

Sponsor: narodowi ubezpieczyciele zdrowotni w Niderlandach;

Liczba ośrodków: 1 ośrodek w Niderlandach⁵⁵;

Okres obserwacji: 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;

Analiza statystyczna i podejście do testowania hipotezy: n/d. Obliczono procentową zmianę względem wartości wyjściowej.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- włączenie do badania zatwierdzone poprzez komitet kwalifikacyjny, w skład którego wchodził 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;
- grupa E: niewydolność nerek o nieznanym etiologii i podejrzenie rozpoznania PH1 – comiesięczna kontrola stężenia szczawianów w moczu.

Kryteria wykluczenia:

- wystarczającą odpowiedź na leczenie pirydoksyną;
- udane przeszczepienie wątroby.

Dane demograficzne

Parametr		LUM
Liczba chorych		17 ⁵⁶
Wiek, średnia (zakres) [lata]		27 (0,4; 69)
Grupa wiekowa, n (%)	Dorośli	11 (64,7)
	Dzieci	6 (35,3)
Czas leczenia, średnia [lata]		3,3
Genotyp, n (%)	c.454T > A i c.508G > A	3 (17,6)
	delecja eksonu 5–11 i delecja eksonu 5–11	1 (5,9)

⁵⁵ powołano komitet kwalifikacyjny, w którego skład wchodził jeden nefrolog dziecięcy i jeden nefrolog dla chorych dorosłych z każdego akademickiego ośrodka medycznego w Niderlandach. Chorzy na PH1, potencjalnie kwalifikujący się do leczenia lumazyranem, zostali przedstawieni komitetowi wykonawczemu składającemu się z sześciu członków komitetu kwalifikacyjnego – doświadczonych w leczeniu PH1 nefrologów, w tym nefrologów dziecięcych. Podawanie LUM odbywało się wyłącznie w ośrodku referencyjnym w Amsterdamie

⁵⁶ Leczeniu LUM poddano 13 chorych, jednak obserwacja była prowadzona również dla tych 4 chorych, którym LUM nie podano. W celu uzyskania danych potrzebnych do wydania decyzji refundacyjnej konieczne było otrzymanie wyników od wszystkich chorych zrekrutowanych do badania

Deesker 2025 [Deesker 2025]		
	c.33insC i c.33insC	1 (5,9)
	c.33delC i c.454T > A	1 (5,9)
	c.33delC i c.508G > A	1 (5,9)
	c.33insC i c.508G > A	2 (11,8)
	c.33insC i c.454T > A	1 (5,9)
	c.508G > A i c.508G > A	2 (11,8)
	c.508G > A i c.731T > C	1 (5,9)
	c.731T > C i c.731T > C	1 (5,9)
	c.33dupC i c.33dupC; delecja c.1075_1089 delecja	1 (5,9)
	c.244G > C i c.244G > C	1 (5,9)
	c.33dupC i c.33dupC; c.481G > A	1 (5,9)
Zdarzenia związane ze złoгами w układzie moczowym, n (%)		12 (70,6)
Kamica nerkowa, n (%)		1 (5,9)
Nefrokalcynoza, n (%)		10 (58,8)
Oksaloza, n (%)		2 (11,8)
Przeszczepienie nerki, n (%)		1 (5,9)
Przeszczepienie nerki i wątroby, n (%)		1 (5,9)
Zabiegi urologiczne, n (%)		7 (41,2)
Przewlekła choroba nerek, n (%)		3 (17,6)
Niewydolność nerek, n (%)		4 (23,5)
Zakażenia układu moczowego		2 (11,8)
Bezobjawowy		1 (5,9)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: LUM: Podczas badania stosowano następujący, zalecany ogólnie 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 niedozyran oraz u 1 (5,9%) chorego przeszczepienie wątroby.		

Deesker 2025 [Deesker 2025]

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- efekt działania lumazyranu;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- punkty końcowe dotyczące kosztów.

11.3.7. Punkty końcowe

Tabela 82.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja ⁵⁷	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Zmiana dobowego stężenia szczawianów w moczu	ILLUMINATE-A ILLUMINATE-B ILLUMINATE-C Martin-Higueras 2023 DAILY-LUMA (Sellier Leclerc 2024) Deesker 2025	Zmiana dobowego stężenia szczawianów w moczu w czasie 6. mies. (faza DB) oraz w 12., 24., 36., i 60. mies. (faza EP) stanowiła w badaniu ILLUMINATE-A w 6. mies. pierwszorzędowy, a w pozostałych okresach obserwacji drugorzędowy punkt końcowy. Zmiana dobowego stężenia szczawianów w moczu stanowiła w badaniu ILLUMINATE-B przez cały okres obserwacji oraz ILLUMINATE-C dla mies. 6. drugorzędowy punkt końcowy. Stężenie szczawianów w moczu >0,50 mmol/1,73 m²/24h może wskazywać na przewlekłą chorobę nerek [Milliner 2024]. Zmiana dobowego stężenia szczawianów w moczu została skorygowana o powierzchnię ciała. Korektę o powierzchnię ciała przeprowadzono w celu uwzględnienia zależnych od wieku zmian w wydalaniu szczawianów. Celem uzyskania bardziej stabilnych szacunków wyników skuteczności leczenia w badaniach ILLUMINATE, podczas wizyt od 3. do 6. miesiąca uśredniono wyniki z uwagi na oczekiwany w tym czasie stabilny stan chorego [Gerrelfs 2021, Sas 2022, Michael 2023].	Redukcja dobowego stężenia szczawianów w moczu świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.	Należy dążyć do uzyskania poprawy wyniku, mając na względzie osiągnięcie znormalizowanej wartości parametru. Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Wzrost stężenia szczawianów w moczu, wiąże się z cięższym przebiegiem PH1 [Milliner 2024], zatem w opinii analityków, punkt końcowy, jakim jest zmiana dobowego stężenia szczawianów w moczu można uznać za istotny klinicznie.

⁵⁷ stężenia szczawianów w moczu i osoczu mierzono za pomocą zwalidowanych testów chromatografii cieczowej i tandemowej spektrometrii mas przeprowadzonych w centralnym laboratorium przez techników, którzy byli zaślepieni co do przydziału chorych do leczenia

Punkt końcowy	Badanie	Definicja ⁵⁷	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		W badaniu <i>Martin-Higuera 2023</i> zmianę dobowego stężenia szczawianów w moczu oceniono dla 3., 12. i 18. miesięcy obserwacji u chorych z zachowaną resztkową funkcją nerek oraz u chorych dializowanych. Zmianę dobowego stężenia szczawianów w moczu w badaniu <i>DAILY-LUMA (Sellier Leclerc 2024)</i> oceniono dla 24 mies. W badaniu <i>Deesker 2025</i> zmianę dobowego stężenia szczawianów w moczu oceniono dla 2 lat obserwacji.		
Bezwzględna zmiana dobowego stężenia szczawianów w moczu	ILLUMINATE-A ILLUMINATE-B ILLUMINATE-C	Bezwzględna zmiana dobowego stężenia szczawianów w moczu stanowiła w badaniu <i>ILLUMINATE-A</i> dla 6 mies., <i>ILLUMINATE-B</i> przez cały okres obserwacji oraz <i>ILLUMINATE-C</i> dla 6 mies. obserwacji drugorzędowy punkt końcowy. Celem uzyskania bardziej stabilnych szacunków wyników skuteczności leczenia w badaniach <i>ILLUMINATE</i>, podczas wizyt od 3. do 6. miesiąca uśredniono wyniki z uwagi na oczekiwany w tym czasie stabilny stan chorego [Gerrelfs 2021, Sas 2022, Michael 2023].	Redukcja bezwzględnego dobowego stężenia szczawianów w moczu świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.	Należy dążyć do uzyskania poprawy wyniku, mając na względzie osiągnięcie znormalizowanej wartości parametru. Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Wzrost stężenia szczawianów w moczu, wiąże się z cięższym przebiegiem PH1 [Milliner 2024], zatem w opinii analityków, punkt końcowy, jakim jest zmiana dobowego stężenia szczawianów w moczu można uznać za istotny klinicznie.
Zmiana stężenia szczawianów w osoczu	ILLUMINATE-A ILLUMINATE-B ILLUMINATE-C <i>Martin-Higuera 2023</i>	Zmiana stężenia szczawianów w osoczu w 6., 12., i 36 mies. stanowiła drugorzędowy punkt końcowy odpowiednio w badaniu <i>ILLUMINATE-A</i> oraz w 6., 12. oraz 30. mies. w badaniu <i>ILLUMINATE-B</i>.	Redukcja stężenia szczawianów w osoczu świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.	Należy dążyć do uzyskania poprawy wyniku, mając na względzie osiągnięcie znormalizowanej wartości parametru.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja ⁵⁷	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>DAILY-LUMA</i> (<i>Sellier Leclerc</i> 2024) <i>Deesker</i> 2025	Zmiana stężenia szczawianów w osoczu przez cały okres obserwacji stanowiła w badaniu ILLUMINATE-C pierwszorzędowy punkt końcowy. Celem uzyskania bardziej stabilnych szacunków wyników skuteczności leczenia w badaniach <i>ILLUMINATE</i>, podczas wizyt od 3. do 6. miesiąca uśredniono wyniki z uwagi na oczekiwany w tym czasie stabilny stan chorego [Gerrelfs 2021, Sas 2022, Michael 2023]. Stężenie szczawianów w osoczu > 20 µmol/l może wskazywać na przewlekłą chorobę nerek [Milliner 2024]. W badaniu <i>Martin-Higueras</i> 2023 zmianę stężenia szczawianów w osoczu oceniono dla 3., 12. i 18. miesięcy obserwacji u chorych z zachowaną resztkową funkcją nerek oraz u chorych dializowanych. Zmianę stężenia szczawianów w osoczu w badaniu <i>DAILY-LUMA</i> (<i>Sellier Leclerc</i> 2024) oraz <i>Deesker</i> 2025 oceniono dla 2-letniego okresu obserwacji.		Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Podwyższone stężenie szczawianów w osoczu wiąże się ze zwiększonym ogólnoustrojowym odkładaniem szczawianów oraz PChN o cięższym przebiegu [Milliner 2021, Pfau 2020]. Z kolei nasilenie objawów PH1 oraz sposób postępowania ustala się na podstawie stopnia zaawansowania PChN [NDT 2012, Milliner 2024]. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.
Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu	<i>ILLUMINATE-A</i> <i>ILLUMINATE-B</i> <i>ILLUMINATE-C</i>	Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu w 6 mies. oraz bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu przez cały okres obserwacji stanowiła drugorzędowy punkt końcowy odpowiednio w badaniach ILLUMINATE-A oraz ILLUMINATE-B i ILLUMINATE-C. Celem uzyskania bardziej stabilnych szacunków wyników skuteczności leczenia w badaniach <i>ILLUMINATE</i>, podczas wizyt od 3. do 6. miesiąca uśredniono wyniki z uwagi na oczekiwany w tym czasie stabilny stan chorego [Gerrelfs 2021, Sas 2022, Michael 2023]. Stężenie szczawianów w osoczu >20 µmol/l może wskazywać na przewlekłą chorobę nerek [Milliner 2024].	Redukcja bezwzględnego stężenia szczawianów w osoczu świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.	Należy dążyć do uzyskania poprawy wyniku, mając na względzie osiągnięcie znormalizowanej wartości parametru. Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Podwyższone stężenie szczawianów w osoczu wiąże się ze

Punkt końcowy	Badanie	Definicja ⁵⁷	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				zwiększonym ogólnoustrojowym odkładaniem szczawianów oraz PChN o cięższym przebiegu [Milliner 2021, Pfau 2020]. Z kolei nasilenie objawów PH1 oraz sposób postępowania ustala się na podstawie stopnia zaawansowania PChN [NDT 2012, Milliner 2024]. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie
Zmiana stosunku stężenia szczawianów w moczu (UOx) do kreatyniny (UOx:Cr)	ILLUMINATE-A ILLUMINATE-B ILLUMINATE-C DAILY-LUMA (Sellier Leclerc 2024)	Zmiana stosunku stężenia szczawianów w moczu (UOx) do kreatyniny (UOx:Cr), oceniana w dobowej zbiorce moczu stanowiła w badaniu ILLUMINATE-A dla 6., 12., oraz 36. mies. obserwacji, a w badaniu ILLUMINATE-C dla 6. mies. drugorzędowy punkt końcowy. Zmiana stosunku stężenia szczawianów w moczu (UOx) do kreatyniny (UOx:Cr), oceniana na podstawie stężeń UOx:Cr z przygodnych próbek moczu, stanowiła w badaniu ILLUMINATE-B pierwszorzędowy punkt końcowy dla 6., 12. oraz 30. mies. obserwacji. Zastosowano przygodne próbki moczu ze względu na niezdolność małych dzieci do przestrzegania dobowych zbiorok moczu. Przygodne stężenia UOx:Cr korelują z dobowymi stężeniami UOx i stanowią alternatywę dla 24-godzinnych stężeń UOx. Od wszystkich chorych w czasie 7 dni przed podaniem dawki pobrano trzykrotne próbki pojedynczej mikcji, a ich średnie wartości wykorzystano podczas analizy porównawczej po zastosowaniu leczenia [Sas 2022].	Redukcja stosunku stężenia szczawianów w moczu do kreatyniny świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.	Należy dążyć do uzyskania poprawy wyniku, mając na względzie osiągnięcie znormalizowanej wartości parametru. Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja ⁵⁷	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Celem uzyskania bardziej stabilnych szacunków wyników skuteczności leczenia w badaniach <i>ILLUMINATE</i> , podczas wizyt od 3. do 6. miesiąca uśredniono wyniki z uwagi na oczekiwany w tym czasie stabilny stan chorego [Gerrelfs 2021, Sas 2022]. Zmianę stosunku UOx:Cr w badaniu <i>DAILY-LUMA</i> (Sellier Leclerc 2024) oceniono dla 2-letniego okresu obserwacji.		
Bezwzględna zmiana stosunku UOx:Cr	<i>ILLUMINATE-B</i> <i>ILLUMINATE-C</i>	Bezwzględna zmiana stosunku UOx:Cr stanowiła w badaniu <i>ILLUMINATE-B</i> drugorzędowy punkt końcowy dla 6., 12. oraz 30. mies. obserwacji, a w badaniu <i>ILLUMINATE-C</i> dla 6. mies. obserwacji. Celem uzyskania bardziej stabilnych szacunków wyników skuteczności leczenia w badaniach <i>ILLUMINATE</i> , podczas wizyt od 3. do 6. miesiąca uśredniono wyniki z uwagi na oczekiwany w tym czasie stabilny stan chorego [Sas 2022].	Redukcja bezwzględnego stosunku stężenia szczawianów w moczu do kreatyniny świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.	Należy dążyć do uzyskania poprawy wyniku, mając na względzie osiągnięcie znormalizowanej wartości parametru. Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.
Wartość stężenia szczawianów wydalanych w dobowej zbiorce moczu wynosząca $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ oraz $\leq \text{GGN}$	<i>ILLUMINATE-A</i> <i>Martin-Higuera</i> 2023	Wartość stężenia szczawianów wydalanych w dobowej zbiorce moczu wynosząca $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ oraz $\leq \text{GGN}$ w 6., 12., 36., oraz 60. mies. stanowiła w badaniu <i>ILLUMINATE-A</i> drugorzędowy punkt końcowy. Wartość $\leq \text{GGN}$ odpowiada prawidłowemu stężeniu szczawianów w dobowej zbiorce moczu, natomiast $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ oznacza wartości zbliżone do prawidłowych [Gerrelfs 2021] Wartość stężenia szczawianów wydalanych w dobowej zbiorce moczu wynosząca $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ oraz $\leq \text{GGN}$ w badaniu <i>Martin-Higuera</i> 2023 oceniono dla 3., 12. i 18. miesięcy obserwacji oraz dla ostatniej wizyty kontrolnej u chorych z zachowaną resztkową funkcją nerek. Odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako normalizacja UOx (wartość $< \text{GGN}$, tj. $< 0,5 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2/24\text{h}$), UOx zbliżone do normy ($0,5 < \text{UOx} < 0,75 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2/24\text{h}$, czyli 1,5-krotność GGN) lub częściowa odpowiedź (UOx	Zwiększenie liczby chorych z wartością stężenia szczawianów wydalanych w dobowej zbiorce moczu wynoszącą $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ oraz $\leq \text{GGN}$ wskazuje na skuteczność leczenia LUM.	Należy dążyć do uzyskania poprawy wyniku, mając na względzie osiągnięcie znormalizowanej wartości parametru. Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Prawidłowe lub bliskie prawidłowemu stężenie szczawianów w dobowej zbiorce moczu uznawane jest za istotny klinicznie punkt końcowy [EMA EPAR 2020]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja ⁵⁷	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		>0,75 mmol/1,73 m ² /24h, ale poniżej wartości początkowej).		
Wartość stosunku UOx:Cr wynosząca ≤1,5×GGN oraz ≤GGN	<i>ILLUMINATE-B</i>	Wartość stosunku UOx:Cr wynosząca ≤1,5×GGN oraz ≤GGN stanowiła w badaniu ILLUMINATE-B drugorzędowy punkt końcowy dla 6., 12., oraz 30. mies. obserwacji.	Prawidłowe lub zbliżone do prawidłowego stężenie stosunku szczawianów w moczu do kreatyniny świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia. Zwiększenie liczby chorych z wartością stosunku UOx:Cr wynoszącą ≤1,5×GGN oraz ≤GGN wskazuje na skuteczność leczenia LUM.	Należy dążyć do uzyskania poprawy wyniku, mając na względzie osiągnięcie znormalizowanej wartości parametru. Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.
Zmiana współczynnika eGFR	<i>ILLUMINATE-A</i> <i>ILLUMINATE-B</i> <i>ILLUMINATE-C</i> <i>Martin-Higuera</i> <i>2023</i> <i>DAILY-LUMA</i> <i>(Sellier Leclerc 2024)</i>	Zmiana współczynnika eGFR stanowiła w badaniu ILLUMINATE-A , ILLUMINATE-B przez cały okres obserwacji oraz ILLUMINATE-C dla 6. mies. obserwacji drugorzędowy punkt końcowy. GFR oznacza wielkość przesączania kłębuszkowego, czyli wielkość krwi ulegającej filtracji we wszystkich czynnych kłębuszkach nerek. Prawidłowa wartość GFR wynosi 80-120 ml/min/1,73 m ² . Od wielkości GFR zależy klasyfikacja stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek [Drabczyk 2013]. W badaniu ILLUMINATE-C eGFR obliczono na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy za pomocą the <i>Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)</i> dla chorych w wieku co najmniej 18 lat i za pomocą formuły Schwartza dla chorych w wieku od 1 r.ż. do <18 lat [Michael 2023]. Zmianę współczynnika eGFR w badaniu <i>Martin-Higuera 2023</i> oceniono dla 3., 12. i 18. miesięcy obserwacji u chorych z zachowaną resztkową funkcją nerek oraz u chorych dializowanych. Zmianę współczynnika eGFR w badaniu <i>DAILY-LUMA (Sellier Leclerc 2024)</i> oceniono dla 24 mies.	Utrzymanie stabilnej wartości eGFR świadczy o braku progresji choroby. Zmniejszenie wartości eGFR powoduje ogólnoustrojowe odkładanie się szczawianów [Sas 2019]. Oksaloza układuwa występuje, gdy eGFR wynosi ulega redukcji do <30-45 ml/min/1,73 m ² [Cochat 2013]	Należy dążyć do uzyskania poprawy wyniku, mając na względzie osiągnięcie znormalizowanej wartości parametru. Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja ⁵⁷	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Występowanie złożeń w układzie moczowym	ILLUMINATE-A ILLUMINATE-B ILLUMINATE-C Martin-Higuera 2023 DAILY-LUMA (Sellier Leclerc 2024)	Zdarzenia związane ze złożami w układzie moczowym stanowiły w badaniu ILLUMINATE-A dla 6., 12., 24., 36., oraz 60. mies. obserwacji i ILLUMINATE-B dla 6., 12. oraz 30. mies. obserwacji eksploracyjny punkt końcowy. Dane uwzględniono również z badania ILLUMINATE-C dla 6. mies. obserwacji. Zdarzenia związane ze złożami w układzie moczowym, według oceny badacza, zostały zdefiniowane jako co najmniej jedno z następujących zdarzeń: wizyta u lekarza z powodu złożeń w układzie moczowym, przyjęcie leku na kolkę nerkową, przejście złożu lub krwimocz makroskopowy z powodu złożeń w układzie moczowym [Gerrelfs 2021, Sas 2022]. Występowanie złożeń w układzie moczowym w badaniu Martin-Higuera 2023 oceniono w czasie 18 miesięcy obserwacji u chorych z zachowaną resztkową funkcją nerek oraz u chorych dializowanych. Występowanie złożeń w układzie moczowym w badaniu DAILY-LUMA (Sellier Leclerc 2024) oceniono dla 24 mies.	Redukcja częstości występowania złożeń w układzie moczowym świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.	Należy dążyć do uzyskania poprawy wyniku, mając na względzie osiągnięcie znormalizowanej wartości parametru. Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.
Występowanie nefrokalcynozy	ILLUMINATE-A ILLUMINATE-B ILLUMINATE-C Martin-Higuera 2023 DAILY-LUMA (Sellier Leclerc 2024)	Występowanie nefrokalcynozy stanowiło w badaniu ILLUMINATE-A dla 6., 36. oraz 60. mies. obserwacji i w ILLUMINATE-B dla 6., 12., oraz 24. mies. obserwacji eksploracyjny punkt końcowy. Dane uwzględniono również z badania ILLUMINATE-C dla 6. mies. obserwacji. Nefrokalcynozą jest schorzeniem współistniejącym często z PH1 i jest to przewlekłe odkładanie się soli wapnia w nerkach. Może prowadzić do postępującej utraty funkcji nerek oraz powodować ich ostre uszkodzenie [Cochat 2013, Tang 2015]. Występowanie nefrokalcynozy oceniano w skali od 0 do 3 za pomocą ultrasonografii nerek, gdzie wyższy wynik oznaczał większy stopień nasilenia nefrokalcynozy, przy czym 0 oznaczało brak nefrokalcynozy.	Redukcja częstości występowania nefrokalcynozy świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.	Należy dążyć do uzyskania poprawy wyniku, mając na względzie osiągnięcie znormalizowanej wartości parametru. Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja ⁵⁷	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Zmiany w stopniu nasilenia nefrokalcynozy podzielono na kategorie przy uwzględnieniu obu nerek, w tym: brak zmian, poprawa obustronna, pogorszenie obustronne, poprawa jednostronna oraz pogorszenie jednostronne [Gerrelfs 2021; Michael 2023; Sas 2022]. Występowanie nefrokalcynozy w badaniu <i>Martin-Higuera 2023</i> oceniono w czasie 18 miesięcy obserwacji u chorych z zachowaną resztkową funkcją nerek oraz u chorych dializowanych. Występowanie nefrokalcynozy w badaniu <i>DAILY-LUMA (Sellier Leclerc 2024)</i> oceniono dla 24 mies.		
Efekt działania LUM	Deesker 2025	Efekt działania LUM został sklasyfikowany według trzech kategorii: • normalizacja – zdefiniowana jako wartość stężenia szczawianów w moczu $<0,5 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2/24\text{h}$ lub stosunek szczawianu do kreatyniny $\leq 0,06 \text{ mmol}/\text{mmol}$ i stężenie szczawianów w osoczu $<6,8 \text{ }\mu\text{mol}/\text{l}$; • znaczący efekt biochemiczny, ale bez normalizacji; • efekt suboptymalny lub brak efektu.	Normalizacja oraz wysoki efekt biochemiczny świadczą o skuteczności zastosowanego leczenia.	Należy dążyć do uzyskania poprawy wyniku, mając na względzie osiągnięcie znormalizowanej wartości parametru. Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Wzrost stężenia szczawianów w moczu, wiąże się z cięższym przebiegiem PH1 [Milliner 2024], zatem w opinii analityków, punkt końcowy, jakim jest zmiana dobowego stężenia szczawianów w moczu można uznać za istotny klinicznie.
Jakość życia				
Wynik kwestionariusza EQ-5D VAS	ILLUMINATE-A	Jakość życia oceniono w 6. i 60. mies. z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D VAS.	Wyższy wynik świadczy o wyższej jakości życia	Nie odnaleziono informacji jaki wynik uznawany jest za istotny

Punkt końcowy	Badanie	Definicja ⁵⁷	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Skala EQ-5D-5L obejmuje 5 wymiarów: mobilność, samoopiekę, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresję. Skala EQ-VAS rejestruje natomiast samoocenę stanu chorego na podstawie wizualnej skali analogowej. Wyniki w tych pięciu domenach można przedstawić jako profil zdrowia lub można je przekonwertować na pojedynczy sumaryczny numer indeksu tj. użyteczność, odzwierciedlający stopień preferencji chorego co do danego profilu zdrowia. Kwestionariusz EQ-5D jest wypełniany przez chorego w ośrodku badawczym [CADTH 2017]. Zakres punktów od 0-100 [CADTH 2017].	chorych i skuteczniejszym leczeniu.	klinicznie dla chorych z PH1. W innych schorzeniach MCID wynosi zazwyczaj od 0,033 do 0,074. W kanadyjskim badaniu dotyczącym jakości życia chorych poddanych nocnej hemodializie za minimalną zmianę przyrostową o znaczeniu klinicznym uznano wartość 0,03 [CADTH 2017].
Wynik kwestionariusza KDQOL-36		Jakość życia w podgrupie chorych w wieku ≥18 lat oceniono w okresie podwójnie zaślepionym i przedłużeniu z wykorzystaniem kwestionariusza KDQOL-36. Kwestionariusz KDQoL rejestruje samoocenę stanu chorych z chorobą nerek poddawanych dializie. Obejmuje ankietę zdrowotną SF-36 jako podstawę ogólną (w badaniu <i>ILLUMINATE-A</i> wykorzystano skalę SF-12) oraz 19 dodatkowych wielopunktowych skal dotyczących chorób nerek, a także ogólną ocenę stanu zdrowia. Dodatkowe skale obejmują objawy/problemy, skutki choroby nerek, obciążenie chorobą nerek, status zawodowy, funkcje poznawcze, jakość interakcji społecznych, funkcje seksualne, sen, wsparcie społeczne, wsparcie personelu dializacyjnego oraz satysfakcję chorego. Wyniki skali są przekształcane liniowo na skalę od 0 do 100 [CADTH 2017].		Nie odnaleziono informacji jaki wynik uznawany jest za istotny klinicznie dla chorych z PH1. Niemniej jednak kwestionariusz ten jest zatwierdzonym i zwalidowanym narzędziem stosowanym w ramach badań klinicznych [CADTH 2017].
Wynik kwestionariusza PedsQL		Jakość życia w podgrupie chorych w wieku <18 lat oceniono w okresie podwójnie zaślepionym i przedłużeniu z wykorzystaniem kwestionariusza PedsQL. Kwestionariusz PedsQL to krótki kwestionariusz służący do oceny jakości życia dzieci i młodzieży w zakresie zdrowia. Kwestionariusz może być wypełniony zarówno przez rodziców (raport zastępczy), jak i przez dzieci		Nie odnaleziono informacji jaki wynik uznawany jest za istotny klinicznie dla chorych z PH1. Niemniej jednak wykazano, że

Punkt końcowy	Badanie	Definicja ⁵⁷	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		i młodzież (raport własny), 23 pozycje w kwestionariuszu PedsQL obejmują cztery ogólne skale podstawowe: • funkcjonowanie fizyczne (8 pozycji); • funkcjonowanie emocjonalne (5 pozycji); • funkcjonowanie społeczne (5 pozycji); • funkcjonowanie w szkole (5 pozycji) [Varni 2001]. Można obliczyć dwa wyniki podsumowujące (wynik podsumowujący zdrowie psychospołeczne i wynik podsumowujący zdrowie fizyczne), a także wynik całkowity w skali. Wyniki skali są przekształcane liniowo na skale od 0 do 100 [Varni 2001]. Dostępne są również moduły dotyczące konkretnych schorzeń, które można stosować w określonych populacjach klinicznych [Varni 2001].		kwestionariusz PedsQL jest wiarygodny i miarodajny oraz może być używana w badaniach klinicznych, praktyce klinicznej, szkolnictwie i społecznościach lokalnych [Varni 2001].
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	ILLUMINATE A ILLUMINATE B ILLUMINATE C DAILY-LUMA (Sellier Leclerc 2024) Deesker 2025	Według Cochrane Handbook [Higgins 2024] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. Związek z badanym lekiem: • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem;	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku. Im mniejsza częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia, występowania bólów głowy, brzośca, nudności czy wymiotów, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii. Im mniejsza liczba złogów w układzie moczowym, nefrokalcynozy, oksalozy, kamicy nerkowej, przypadków niewydolności nerek, przeszczepień nerek	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja ⁵⁷	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		- definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>): 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); 5. – śmiertelny. Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: - ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); - umiarkowane; - łagodne. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>ILLUMINATE-A</i>, <i>ILLUMINATE-B</i> i <i>ILLUMINATE-C</i> obejmowała monitorowanie zdarzeń niepożądanych i oceny wyników wartości laboratoryjnych, w tym następujące punkty końcowe oceniane w niniejszej analizie: - zgony; - zdarzenia i działania niepożądane; - ciężkie zdarzenie niepożądane;	lub wątroby, zabiegów urologicznych czy zakażeń układu moczowego tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja ⁵⁷	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		• zdarzenie niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia; • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu [Gerrelfs 2021; Michael 2023; Sas 2022]. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>DAILY-LUMA</i> (Sellier Leclerc 2024) obejmowała zdarzenia niepożądane występujące w czasie 24 mies. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Deesker 2025</i> obejmowała zdarzenia niepożądane.		

11.3.8. Ocena jakości badań randomizowanych

Tabela 83.

Ocena ryzyka błędu systematycznego wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie	ILLUMINATE-A
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji		
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?	TAK
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	TAK
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	NIE
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)*		
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	NIE
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	NIE
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?	n/d
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	n/d
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	n/d
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	TAK
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników		
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	TAK
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	n/d
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	n/d

Nr	Pytanie	ILLUMINATE-A
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników		
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	NIE
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	NIE
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	n/d
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d
4.5	<i>Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników		
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?	TAK
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	NIE
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?	NIE
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Ogólna ocena RoB		Niskie ryzyko

Kryteria do ogólnej oceny RoB:

Niskie ryzyko → niskie we wszystkich analizowanych domenach

Umiarkowane ryzyko → umiarkowane przynajmniej w jednej z ocenianych domen

Wysokie ryzyko → wysokie przynajmniej w jednej domenie lub umiarkowane w wielu domenach, co znacząco obniża poziom ufności badania

11.3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Wyniki wyekstrahowane z publikacji włączonych do analizy przedstawiono zgodnie ze sposobem ich prezentacji w materiale źródłowym. W przypadku, kiedy autorzy publikacji przeprowadzili analizę statystyczną, nie dokonywano obliczeń własnych.

W randomizowanym badaniu ILLUMINATE-A do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego wykorzystano podejście MMRM (ang. *mixed-effect model for repeated measures*

– model mieszany dla danych z powtarzanych pomiarów). Drugorzędowe punkty końcowe w badaniu *ILLUMINATE-A* zostały poddane analizie statystycznej zgodnie z zaplanowanym porządkiem hierarchicznym. Tym samym analiza statystyczna nie była przeprowadzana dla punktów końcowych, które nie spełniały kryteriów porządku hierarchicznego. W celu oceny skuteczności LUM wykorzystano analizę opisową. Analiza wyników drugorzędowych punktów końcowych została przeprowadzona z zastosowaniem podejścia MMRM oraz z użyciem testu *Cochran Mantel Haenszel*, w zależności od analizowanego parametru. Zgodnie z protokołem do badania *ILLUMINATE-A* analiza statystyczna wyników bezpieczeństwa nie była planowana, dlatego w ramach niniejszej analizy odstąpiono od przeprowadzania pełnej analizy statystycznej, natomiast w celach poglądowych wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel oszacowano parametr względny iloraz szans (OR) i parametr bezwzględny RD (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR).

Analizę skuteczności w badaniu *ILLUMINATE-B* przeprowadzono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę LUM i w przypadku których dostępny jest co najmniej jeden ważny pomiar stosunku szczawianów w moczu do kreatyniny na początku badania oraz co najmniej jeden ważny pomiar ww. parametru oceniony dla miesięcy 3-6. Zgodnie z protokołem badania, do analizy wyników pierwszorzędowego, drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych zastosowano wyłącznie analizę opisową. Dla bezwzględnej i procentowej zmiany stężenia szczawianów w moczu i osoczu, obliczono średnią z odpowiadającym jej błędem standardowym. W sytuacjach, których dane zaprezentowane zostały zarówno jako średnia (SD) i średnia z wartościami minimalnymi i maksymalnymi, odstąpiono od przedstawiania zakresów wartości. W przypadku danych przedstawionych jako LSM (średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów), analiza zostanie przeprowadzona z zastosowaniem podejścia MMRM (model mieszany dla danych z powtarzanych pomiarów).

Zgodnie z protokołem badań *ILLUMINATE-B* oraz *ILLUMINATE-C*, do analizy wyników pierwszorzędowego, drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych zastosowano wyłącznie analizę opisową. Zgodnie z podejściem autorów badań, wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w postaci zestawienia danych w podziale na chorych ogółem i grupy chorych wyodrębnionych ze względu na masę ciała: <10 kg, 10 do <20 kg, ≥20 kg

(badanie *ILLUMINATE-B*) oraz w zależności od otrzymywania hemodializy w momencie przystąpienia do badania (*ILLUMINATE-A*).

W ramach oceny skuteczności LUM w badaniach *ILLUMINATE-A*, *ILLUMINATE-B* oraz *ILLUMINATE-C* w przypadku zmiennych dychotomicznych przedstawiono dane obejmujące liczby i odsetki chorych. W przypadku zmiennych ciągłych przedstawiono statystyki opisowe, tj. liczba chorych, średnia, odchylenie standardowe, błąd standardowy.

Opis analizy statystycznej w badaniach RWE przedstawiono w rozdziałach 11.3.4-11.3.6.

Parametr NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru NNH (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

W przypadku wnioskowania o istotności statystycznej różnic na podstawie obliczeń własnych, wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 84.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
Peto OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy

w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera

11.4. Wyniki dodatkowe

11.4.1. Badanie *ILLUMINATE-A* – wyniki uzupełniające

Tabela 85.

Analiza wrażliwości przeprowadzona dla zmiany stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu na podstawie badania *ILLUMINATE-A*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	LUM		ECM		LSMD (95%CI)	IS
			LSM* (95%CI)	N	LSM* (95%CI)	N		
Analiza wrażliwości z uwzględnieniem wizyt między 3-6 mies. oraz rodzaju i czasu leczenia								
ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021)	Zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu [%]**	6 mies.	-63,0 (-69,3; -56,8)	26	-16,4 (-25,1; -7,7)	13	-46,6 (-57,3; -35,9)	TAK (p=1,479 × 10 ⁻¹⁰)
Analiza wrażliwości z uwzględnieniem wszystkich wizyt oraz rodzaju i czasu leczenia								
ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021)	Zmiana stężenia	6 mies.	-63,1 (-69,3; -56,9)	26	-16,4 (-25,1; -7,8)	13	-46,6 (-57,3; -36,0)	TAK

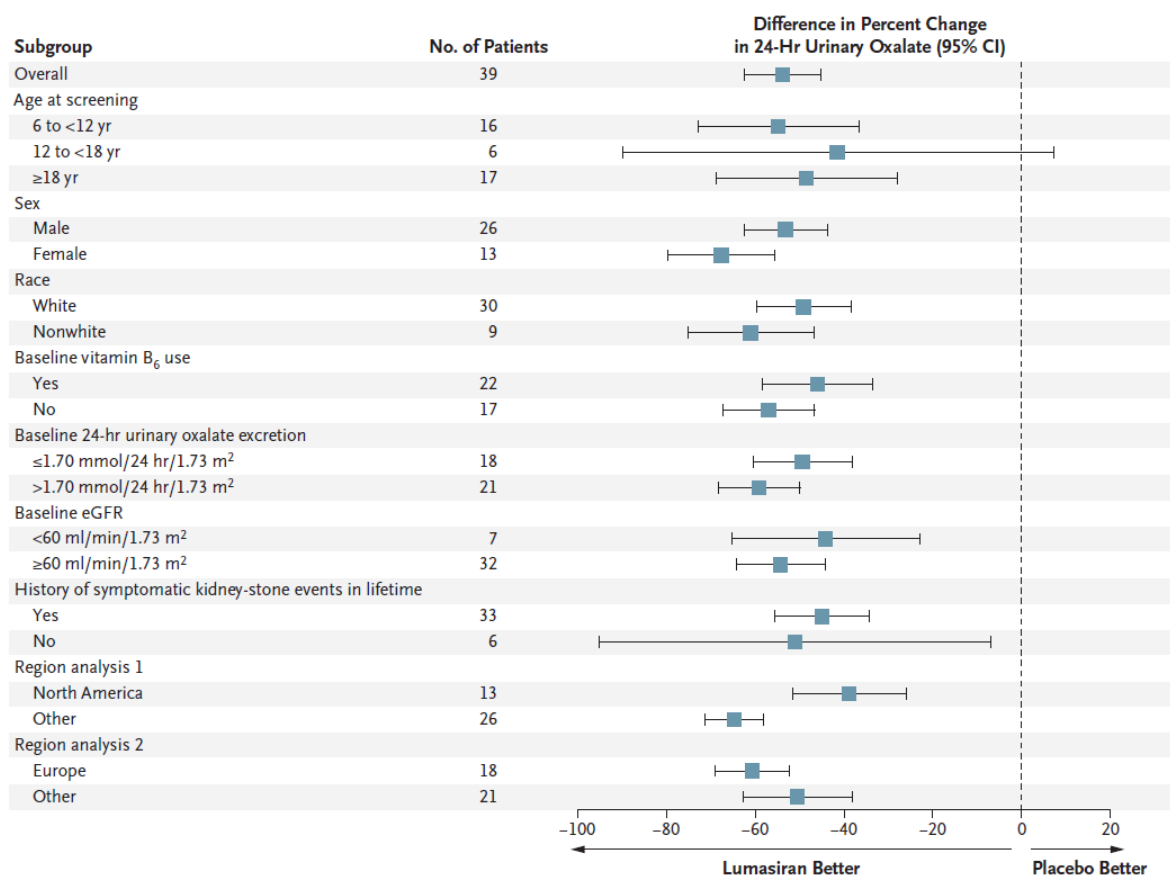
Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	LUM		ECM		LSMD (95%CI)	IS
			LSM* (95%CI)	N	LSM* (95%CI)	N		
	szczawianów w dobowej zbiórce moczu [%]**							(p=1,275 × 10 ⁻¹⁰)

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

**pomiaru zostały skorygowane o BSA

Rysunek 34.

Średnia procentowa zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu* w czasie 6 mies. względem wartości początkowych w podgrupach

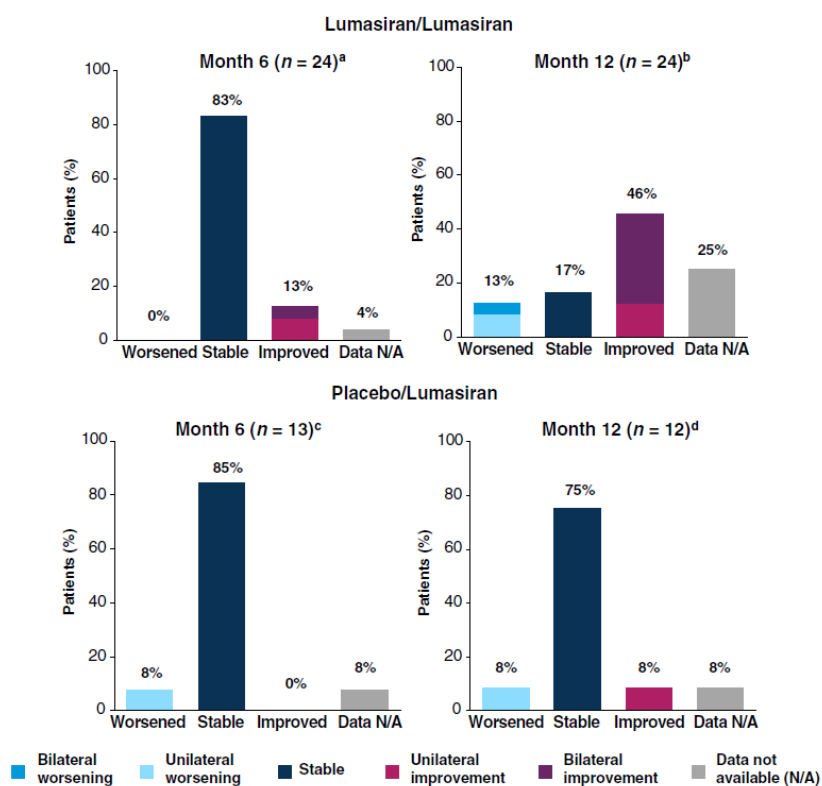


*Wszystkie pomiary zostały skorygowane o BSA

Źródło: ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021)

Rysunek 35.

Częstość występowania nefrokalcynozy u chorych w 6. mies. i 12. mies. badania



a. dane oznaczone kolorem szarym dotyczą jednego chorego, u którego nie wykonano badania USG nerek po 6. mies. leczenia

b. dane oznaczone kolorem szarym dotyczą czterech chorych, u których nie wykonano badania USG nerek po 12. mies. leczenia; jednego chorego, który przerwał leczenie oraz jednego chorego, który wycofał się z badania

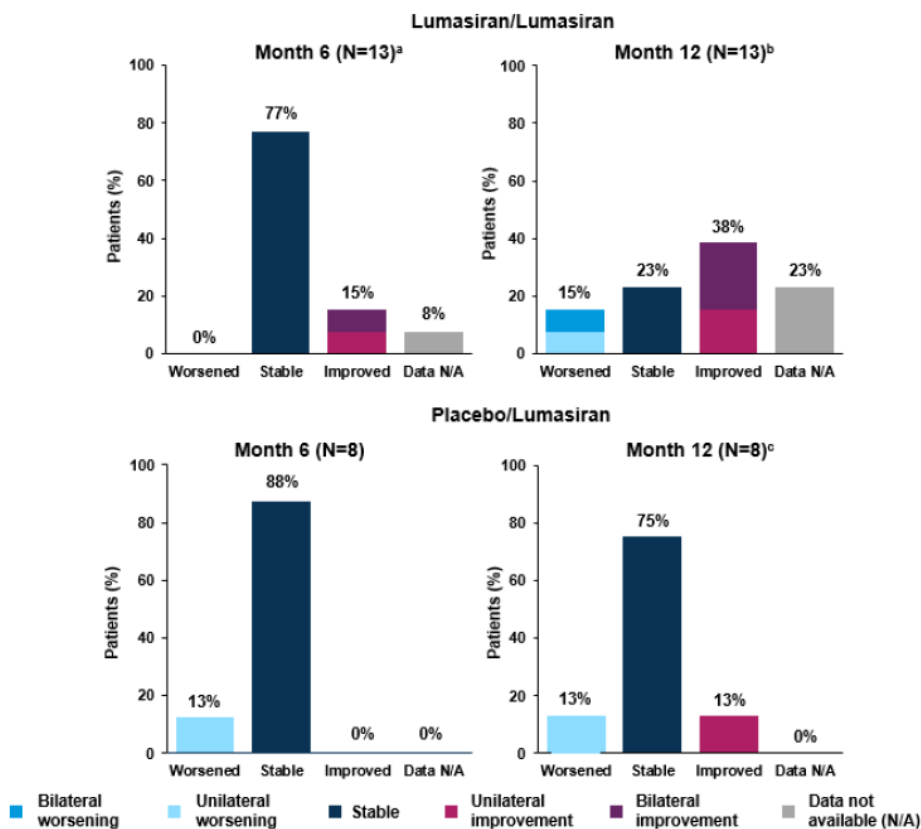
c. dane oznaczone kolorem szarym dotyczą jednego chorego, u którego w 6. mies. wykonano badanie USG nerek, ale obrazy nie były odpowiednie do oceny nefrokalcynozy

d. dane oznaczone kolorem szarym dotyczą jednego chorego, u którego nie wykonano badania USG nerek po 6. mies. leczenia

Źródło: ILLUMINATE-A (Hulton 2022)

Rysunek 36.

Częstość występowania nefrokalcynozy u chorych w wieku <18 lat w 6. mies. i 12 mies. badania



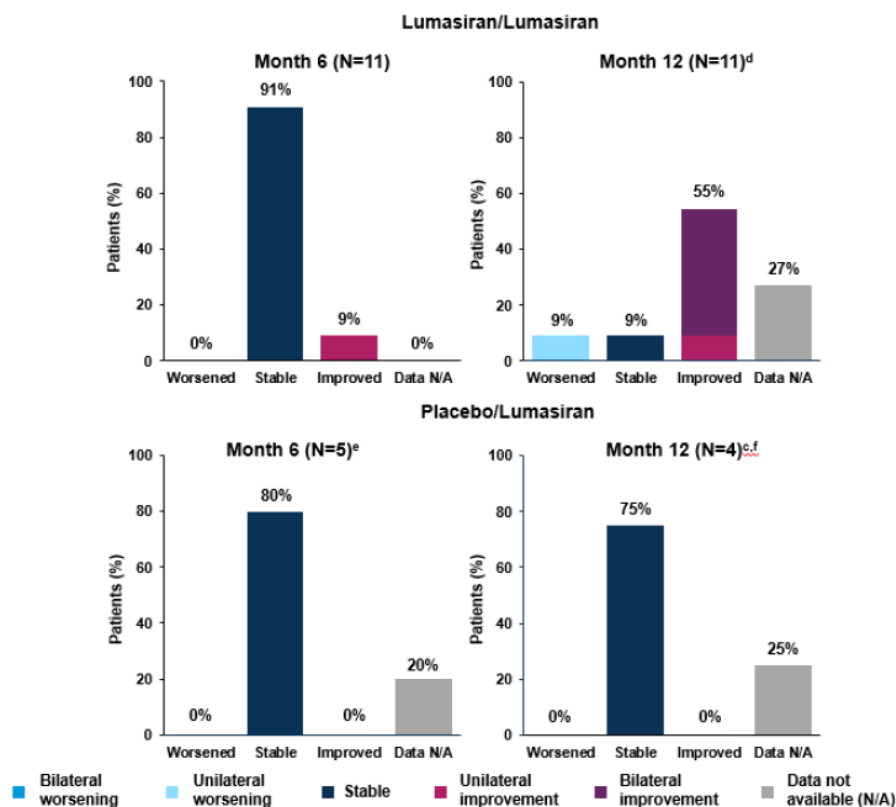
a. dane oznaczone kolorem szarym dotyczą jednego chorego, u którego nie wykonano badania USG nerek po 6. mies. leczenia;

b. dane oznaczone kolorem szarym dotyczą dwóch chorych, u których nie wykonano badania USG nerek po 12. mies. leczenia oraz jednego chorego, który wycofał się z badania.

Źródło: ILLUMINATE-A (Hulton 2022)

Rysunek 37.

Częstość występowania nefrokalcynozy u chorych w wieku ≥ 18 lat w 6. mies. i 12 mies. badania



d. dane oznaczone kolorem szarym dotyczą dwóch chorych, u których nie wykonano badania USG nerek po 12. mies. oraz jednego chorego, który przerwał leczenie

e. dane oznaczone kolorem szarym dotyczą jednego chorego, u którego wykonano badania USG nerek w 6. mies. leczenia, ale obrazy nie były odpowiednie do oceny nefrokalcynozy

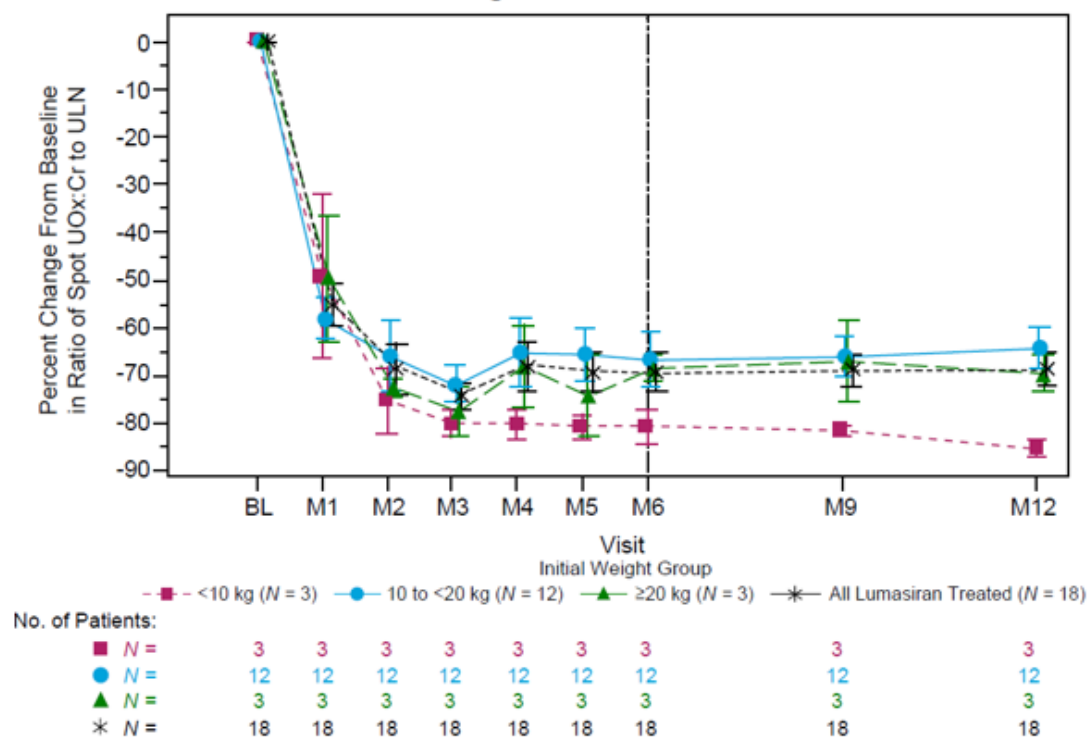
f. dane oznaczone kolorem szarym dotyczą jednego chorego, u którego nie wykonano badania USG nerek po 6 mies. leczenia

Źródło: ILLUMINATE-A (Hulton 2022)

11.4.2. Badanie *ILLUMINATE-B* – wyniki uzupełniające

Rysunek 38.

Średnia procentowa zmiana wskaźnika UOx:Cr do zależnej od wieku GGN względem wartości początkowych ogółem oraz w podziale na grupy chorych wyodrębnionych ze względu na masę ciała w czasie 12. mies. leczenia (analiza wrażliwości) na podstawie badania *ILLUMINATE-B*



Średnia (SEM)

Źródło: *ILLUMINATE-B* (Hayes 2023)

Tabela 86.

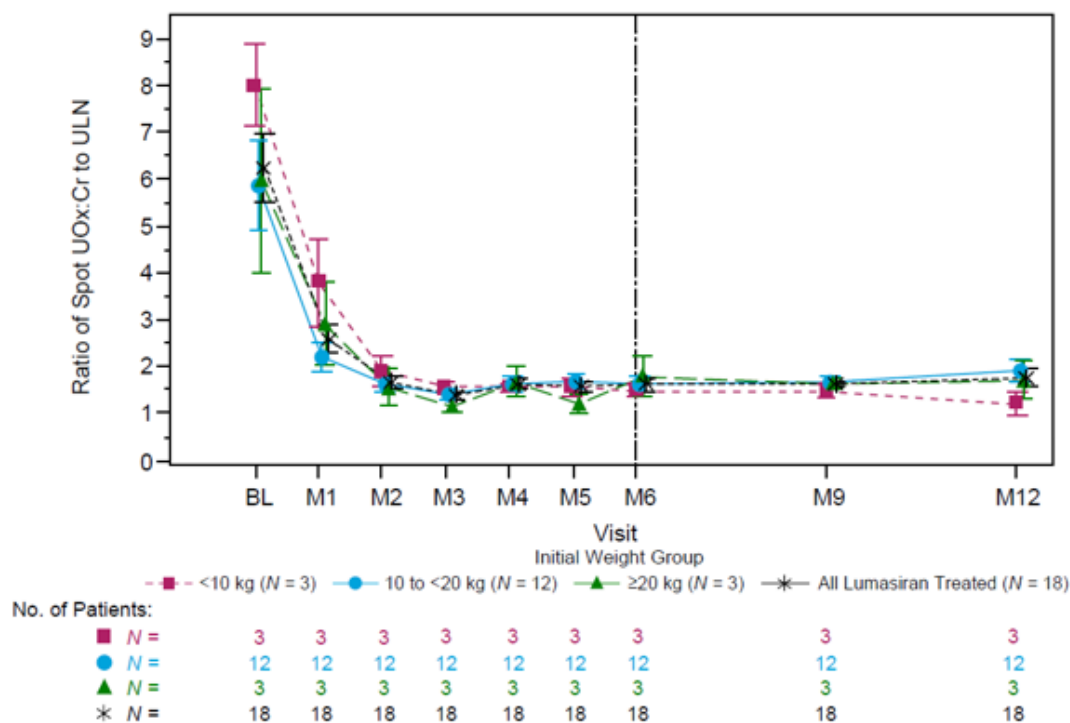
Analiza wrażliwości przeprowadzona dla zmiany UOx:Cr do zależnej od wieku GGN na podstawie badania *ILLUMINATE-B*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Parametr	LUM	
				N=18	(95% CI)
<i>ILLUMINATE-B</i> (Sas 2022)	6 mies.	Zmiana wskaźnika UOx:Cr do zależnej od wieku GGN [%]	LSM (SEM)*	-70,2 (2,6)	(-75,6; -64,8)
<i>ILLUMINATE-B</i> (Hayes 2023)			Średnia (SEM)	-69,0 (4,0)	n/d
	12 mies.		Średnia (SEM)	-69,0 (3,5)	n/d

*średnia z miesięcy 3-6

Rysunek 39.

Wskaźnik UOx:Cr do zależnej od wieku GGN (analiza wrażliwości) na podstawie badania *ILLUMINATE-B*

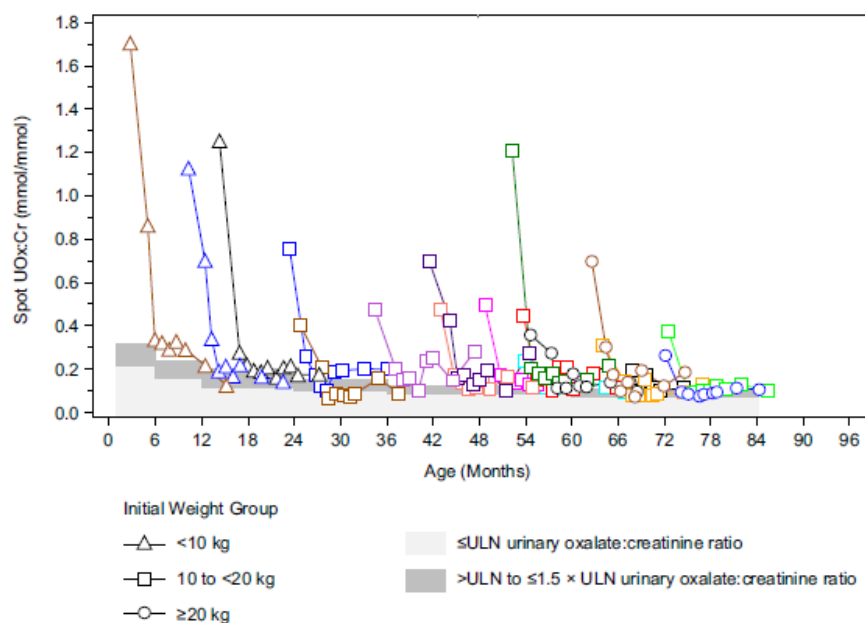


Średnia (SEM)

Źródło: *ILLUMINATE-B* (Hayes 2023)

Rysunek 40.

Wartości UOx:Cr w podziale na grupy wiekowe chorych w czasie 12. mies. leczenia na podstawie badania *ILLUMINATE-B*

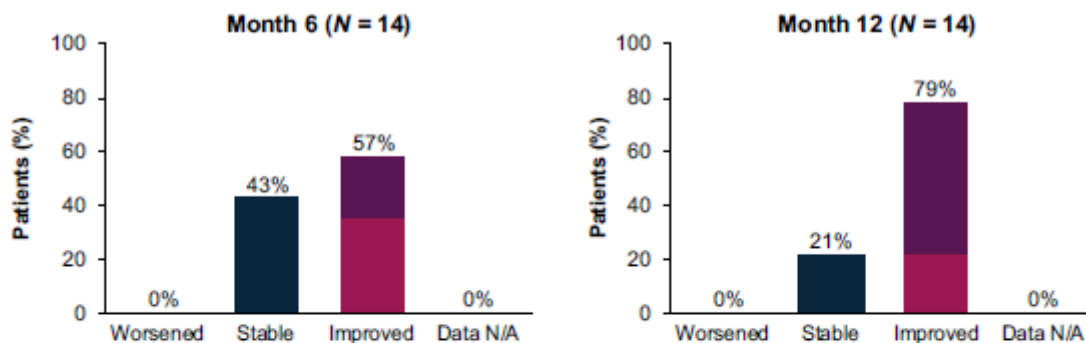


Źródło: *ILLUMINATE-B* (Hayes 2023)

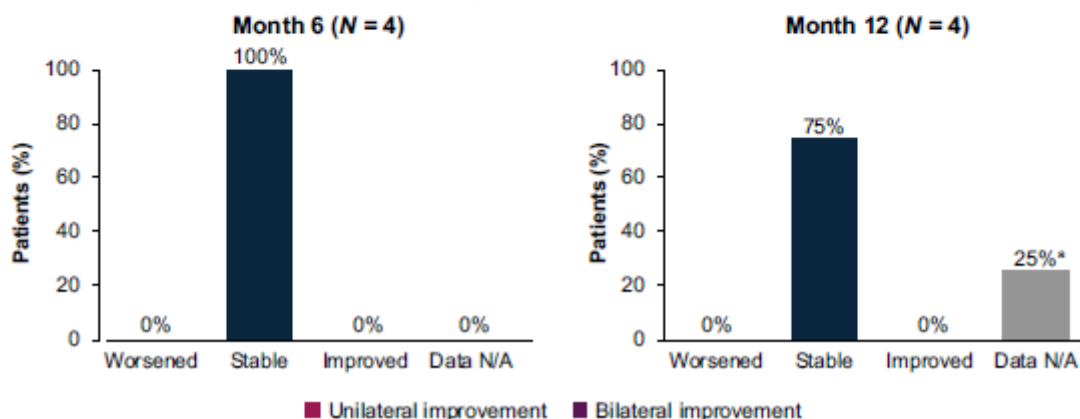
Rysunek 41.

Częstość występowania zmiany stopnia nasilenia nefrokalcynozy w podziale na chorych, u których na początku badania A) rozpoznano obecność nefrokalcynozy, B) nefrokalcynoza nie występowała w czasie 6. i 12. miesięcy obserwacji

a



b



^a na wykresie nie przedstawiono danych obejmujących nieokreślony stopień nasilenia nefrokalcynozy (tj. w których występowała jednostronna poprawa i jednostronne pogorszenie), z powodu braku takich przypadków

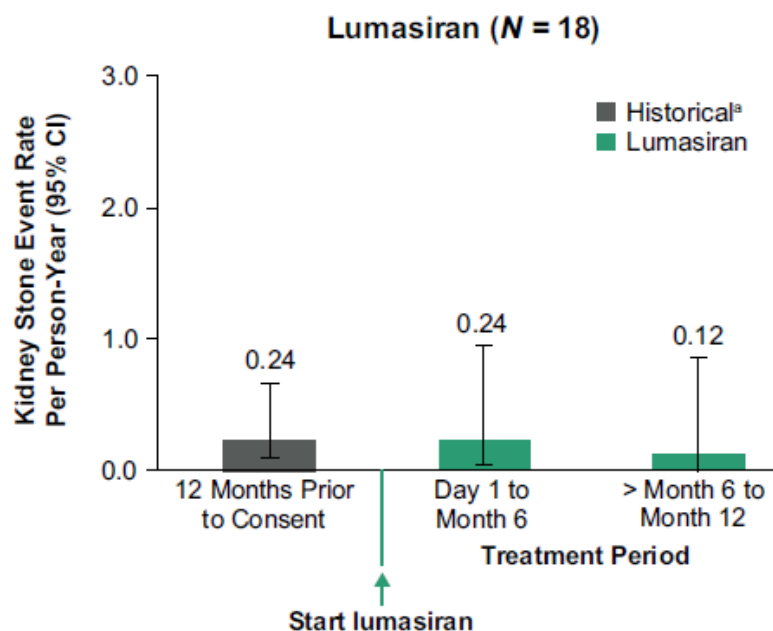
Nie przedstawiono danych dla jednego chorego o masie ciała ≥ 20 kg, który nie miał wykonanego USG nerek w 12. mies. obserwacji

W przypadku wykresu B) u żadnego chorego nie wykazano poprawy nasilenia nefrokalcynozy, ponieważ w analizowanej grupie chorych objaw ten nie występował

Źródło: ILLUMINATE-B (Hayes 2023)

Rysunek 42.

Częstość występowania zdarzeń związanych ze złoгами w układzie moczowym w czasie 6. i 12. miesięcy obserwacji oraz 12. miesięcy przed rozpoczęciem leczenia na podstawie badania *ILLUMINATE-B*



Dane zebrane dla historycznej grupy obejmują zgłoszone przez chorych dane nt. zdarzeń związanych ze złoгами w układzie moczowym; częstości występowania ww. zdarzeń przedstawionej w pacjentolatach nie obliczano dla chorych w wieku < 6 miesięcy

Źródło: *ILLUMINATE-B* (Hayes 2023)

11.4.3. Badania RWE – dodatkowe wyniki

Rysunek 43.

Parametry moczu i osocza u chorych z zachowaną funkcją nerek, leczonych tym samym schematem dawkowania LUM – badanie *Martin-Higueras 2023*

Urine and plasma parameters	Before treatment	Post monthly dosing (M3)	Post 1 yr (M12)	At 1.5 yrs (M18)
	Mean (SD, n)	Mean (SD, n)/percent change	Mean (SD, n)/percent change	Mean (SD, n)/percent change
All patients				
Uox	1.88 (0.8, 16)	0.73 (0.3, 16)/-61.3% ^a	0.72 (0.3, 15)/-61.8% ^a	0.65 (0.2, 12)/-65.7% ^a
Uglyc	2.13 (2.3, 16)	3.54 (1.3, 16)/65.8% ^b	5.09 (2.6, 15)/138.7% ^a	5.88 (5.7, 12)/176% ^c
Ucit	1.78 (1.3, 16)	1.56 (1.3, 16)/-12.1% ^d	1.88 (1.6, 15)/5.8% ^d	1.16 (0.9, 12)/-34.5% ^c
Pox	10.48 (4.1, 14)	6.96 (4.1, 11)/-34.6% ^b	9.31 (3.6, 12)/-12.6% ^d	9.9 (3.6, 10)/-7.0% ^d
Pglyc	48.82 (53.9, 14)	85.43 (46.8, 11)/75% ^a	315.8 (302.8, 12)/547% ^c	240.9 (174, 11)/393.5% ^a
Pcit	90.3 (37.5, 11)	69.8 (39.2, 9)/-22.7% ^d	92.9 (42.5, 11)/2.9% ^d	102.3 (33.1, 10)/13.4% ^d
eGFR	70.8 (23.0, 16)	70.4 (22.4, 15)/-0.56% ^d	73.2 (20.1, 15)/+3.4% ^b	78.2 (26.4, 12)/+10.5% ^b
VB6				
Uox	1.50 (0.5, 11)	0.67 (0.2, 11)/-55.6% ^a	0.73 (0.4, 10)/-51.4% ^a	0.60 (0.2, 8)/-59.8% ^a
Uglyc	1.43 (1.4, 11)	3.24 (1.3, 11)/126.6% ^c	3.9 (1.4, 10)/172.9% ^b	3.65 (2.8, 8)/155.7% ^a
Ucit	1.34 (1.0, 11)	0.95 (0.8, 11)/-29.5% ^e	1.65 (1.9, 10)/23% ^d	1.04 (1.0, 8)/-22.8% ^b
Pox	8.87 (3.3, 9)	7.61 (5.4, 6)/-18.1% ^d	8.99 (3.7, 7)/-3.2% ^d	8.87 (3.7, 7)/-4.5% ^d
Pglyc	23.7 (19.1, 9)	81.67 (57.2, 6)/244% ^b	420.4 (364.6, 7)/1671% ^c	172.39 (168.9, 7)/626.3% ^b
Pcit	95.9 (39.4, 8)	52.0 (25.5, 6)/-45.8% ^d	85.1 (38.8, 7)/-11.2% ^d	89.8 (30.6, 7)/-6.3% ^d
eGFR	70.6 (25.5, 11)	71.4 (25.2, 11)/+1.1% ^d	71.1 (23.3, 10)/+0.7% ^d	74.1 (27.7, 8)/+5% ^d
Non-VB6				
Uox	2.72 (0.6, 5)	0.86 (0.3, 5)/-68.3% ^b	0.70 (0.2, 5)/-74.4% ^a	0.73 (0.2, 4)/-73.14% ^a
Uglyc	3.68 (3.1, 5)	4.19 (1.0, 5)/13.9% ^d	7.47 (3.1, 5)/103.1% ^b	10.35 (7.8, 4)/181.1% ^a
Ucit	2.74 (1.4, 5)	2.92 (1.3, 5)/-6.6% ^d	2.34 (0.3, 5)/-14.6% ^d	1.42 (0.8, 4)/-55.6% ^a
Pox	13.38 (4.1, 5)	6.19 (1.9, 5)/-53.7% ^a	9.77 (3.8, 5)/-27.0% ^d	12.31 (1.9, 3)/-8.0% ^d
Pglyc	93.98 (68.9, 5)	89.94 (36.5, 5)/-4.3% ^d	169.4 (82.5, 5)/80.2% ^d	360.93 (116.8, 4)/284.0% ^a
Pcit	75.4 (33.8, 3)	105.5 (40.9, 3)/40% ^d	106.6 (51.3, 4)/41.4% ^d	131.5 (17.6, 3)/74.5% ^d
eGFR	71.3 (18.8, 5)	67.6 (14.6, 4)/-5.2% ^d	77.6 (16.1, 5)/+8.8% ^d	86.4 (25.4, 4)/+21.2% ^a

Istotność statystyczna różnicy w każdym punkcie czasowym w porównaniu z wartością początkową określona za pomocą testu par Wilcozona

a: $p < 0,001$; b: $p < 0,05$; c: $p < 0,01$; d: różnica nieistotna statystycznie; e: $0,1 < p < 0,05$

Źródło: *Martin-Higueras 2023*

Rysunek 44.

Parametry moczu i osocza u chorych dializowanych, leczonych schematem dawkowania LUM dopasowanym do wieku – badanie *Martin-Higueras 2023*

Plasma parameter	Before treatment	Post monthly dosing (M3)	Post one yr (M12)	At 1.5 yrs (M18)
	Mean (SD, n)	Mean (SD, n)/percent change	Mean (SD, n)/percent change	Mean (SD, n)/percent change
All patients				
Pox	78.0 (40.2, 9)	37.2 (16.9, 9)/-52.4% ^a	43.1 (16.3, 6)/-44.7% ^b	59.3 (23.8, 3)/-24.0% ^c
Pglyc	216.4 (210.8, 8)	337.4 (294.6, 8)/55.9% ^d	443.3 (638.3, 6)/104.8% ^b	259.5 (271.0, 3)/19.9% ^c
Pcit	342.8 (550.4, 6)	151.6 (202.8, 6)/-55.8% ^c	99.2 (45, 6)/-71.1% ^{n.s.}	88.4 (18.8, 3)/-74.2% ^c
VB6				
Pox	67.3 (39.9, 6)	27.1 (5.3, 6)/-59.8% ^d	39.6 (15.4, 5)/-41.2% ^b	n = 2 patients only
Pglyc	84.4 (52.9, 5)	253.1 (257.2, 6)/199.8% ^b	191.2 (180.8, 5)/126.5% ^c	n = 2 patients only
Pcit	113.1 (55.5, 3)	62.6 (26.8, 4)/-44.7% ^c	90.7 (44.7, 5)/-19.8% ^c	n = 2 patients only
Non VB6				
Pox	99.4 (38.1, 3)	57.4 (12.2, 3)/-42.2% ^c	n = 2 patients only	n = 2 patients only
Pglyc	436.4 (183.9, 3)	n = 2 patients only	n = 1 patients only	n = 1 patients only
Pcit	572.6 (772, 3)	n = 2 patients only	n = 1 patients only	n = 1 patients only

Istotność statystyczna różnicy w każdym punkcie czasowym w porównaniu z wartością początkową określona za pomocą testu par Wilcozona

a: $p < 0,001$; b: $p < 0,05$; c: $p < 0,01$; d: różnica nieistotna statystycznie; e: $0,1 < p < 0,05$

Źródło: *Martin-Higueras 2023*

Rysunek 45.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w poszczególnych podgrupach chorych w czasie trwania badania – badanie *Sellier-Leclerc 2024*

		M0	M1	M2	M3	M6	M9	M12	M18	M24
DAILY-A children N=13	Injection site reaction (n)	1	1	0	0	1	0	0	0	1
	Nausea (n)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Headaches (n)	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	Abdominal pain (n)	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	Vomiting (n)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DAILY-A adults N=9	Injection site reaction (n)	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	Nausea (n)	1	0	2	0	0	0	0	0	1
	Headaches (n)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal pain (n)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Vomiting (n)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DAILY-B N=6	Injection site reaction (n)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Nausea (n)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Headaches (n)	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	Abdominal pain (n)	0	0	0	1	2	1	1	0	1
	Vomiting (n)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DAILY-C Advanced CKD N=4	Injection site reaction (n)	1	1	2	1	0	0	0	0	0
	Nausea (n)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Headaches (n)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal pain (n)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Vomiting (n)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DAILY-C dialysis N=6	no side effects									

Źródło: *Sellier-Leclerc 2024*

11.5. Skale oceny jakości badań

Tabela 87.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 88.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 89.
Ocena jakości stosowana do badań jednoramiennych wg skali IHE

Pytanie	Odpowiedź**
Cel badania	
1. Czy hipoteza/cel badania był jasno określony? (Odpowiedź „częściowo tak”: hipoteza zawiera 1 lub 2 informacje z 3 wymaganych: populacja, interwencja, oceniany efekt)	Tak Częściowo tak Nie
Metodyka badania	
2. Czy badanie zostało przeprowadzone prospektywnie?	Tak Niejasne Nie
3. Czy przypadki były zbierane w więcej niż jednym ośrodku?	Tak Niejasne Nie
4. Czy chorzy byli rekrutowani kolejno (lub wszyscy chorzy kwalifikujący się do badania byli włączani)?	Tak Niejasne Nie

Pytanie	Odpowiedź**
Populacja	
5. Czy opisano charakterystykę chorych objętych badaniem (tj. najbardziej istotne informacje, np. liczba chorych, wiek, pochodzenie etniczne, nasilenie choroby, choroby towarzyszące)? (Odpowiedź „częściowo tak”: opisano niektóre/wybrane dane demograficzne)	Tak Częściowo tak Nie
6. Czy kryteria włączenia i wykluczenia były jasno określone? (Odpowiedź „częściowo tak”: raportowano kryteria włączenia lub kryteria wykluczenia)	Tak Częściowo tak Nie
7. Czy chorzy byli włączani do badania na podobnym etapie choroby?	Tak Niejasne Nie
Interwencja i leczenie wspomagające	
8. Czy badana interwencja była jasno opisana (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie
9. Czy dodatkowe interwencje (leczenie wspomagające) były jasno opisane (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie
Pomiary punktów końcowych	
10. Czy istotne metody pomiarów punktów końcowych były ustalone <i>a priori</i>? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe zostały opisane w części badania dot. metodyki)	Tak Częściowo tak Nie
11. Czy osoby oceniające punkty końcowe były zaślepione na interwencję, którą otrzymywali chorzy?	Tak Niejasne Nie
12. Czy istotne punkty końcowe były zmierzone odpowiednimi metodami obiektywnymi/subiektywnymi#? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe mierzono odpowiednimi metodami)	Tak Częściowo tak Nie
13. Czy istotne punkty końcowe zostały zmierzone przed i po zastosowaniu interwencji?	Tak Niejasne Nie
Analiza statystyczna	
14. Czy do oceny istotnych punktów końcowych użyto odpowiednich testów statystycznych (np. testy parametryczne dla danych o rozkładzie normalnym lub testy nieparametryczne przy braku rozkładu normalnego)?	Tak Niejasne Nie
Wyniki i wnioski	
15. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, aby wystąpiły ważne zdarzenia i punkty końcowe?	Tak Niejasne Nie
16. Czy raportowano utratę chorych z okresu obserwacji? (Odpowiedź „tak”: liczba chorych utraconych z okresu obserwacji jest jasno określona lub raportowano wyniki dla wszystkich włączonych chorych lub liczbę chorych utraconych z okresu obserwacji można obliczyć w oparciu o liczby chorych włączonych do badania i uwzględnionych w ostatecznej analizie)	Tak Niejasne Nie
17. Czy przedstawiono szacunki dot. przypadkowej zmienności w analizie danych dot. istotnych punktów końcowych (np. SE, SD, CI, zakres, IQR)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie dla wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono miary rozrzutu)	Tak Częściowo tak Nie

Pytanie	Odpowiedź**
18. Czy raportowano zdarzenia niepożądane? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie przedstawiono wyników dla wszystkich istotnych zdarzeń niepożądanych)	Tak Częściowo tak Nie
19. Czy wnioski były poparte wynikami badania?	Tak Niejasne Nie
Konflikty interesów i źródła wsparcia	
20. Czy raportowano konflikty interesów i źródła wsparcia (np. finansowego) dla badania? (Odpowiedź „częściowo tak”: przedstawiono informację o konflikcie interesów lub o źródłach wsparcia)	Tak Częściowo tak Nie
Suma	
Badania eksperymentalne^^	20 pkt.
Badania obserwacyjne^^	18 pkt.

*oceniający może zdecydować o usunięciu pozycji, które nie mają zastosowania w analizowanym przypadku

**odpowiedź „tak” – 1 pkt; odpowiedź „częściowo tak” – 0,5 pkt.; odpowiedź „niejasne” – 0 pkt.; odpowiedź „nie” – 0 pkt. (punktacja przyjęta przez analityków)

^^wybór domen odpowiednich dla badań w zależności od ich metodyki został dobrany przez analityków (kolorem jasnoszarym wskazano domeny oceniane wyłącznie w badaniach eksperymentalnych)

#np. testy będące złotym standardem lub standaryzowane testy kliniczne dla metod obiektywnych oraz samodzielnie wypełniane kwestionariusze lub standaryzowane formularze dla metod subiektywnych

Tabela 90.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0)

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, PT (prawdopodobnie tak), NIE, PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)				
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?			
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?			
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)				
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?			
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?			
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d			

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, PT (prawdopodobnie tak), NIE, PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3
	Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?			
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?			
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?			
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?			
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przestrzegania interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of adhering to intervention, 'per protocol' effect]</i>)				
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?			
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?			
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy istotne interwencje poza protokołem były zrównoważone w grupach?			
2.4	Czy wystąpiły błędy we wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na wynik?			
2.5	Czy doszło do nieprzestrzegania przypisanego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki?			
2.6	<i>Jeśli w 2,3 odpowiedź N, PN lub b/d lub jeśli w 2.4 albo 2.5 T, PT lub b/d</i> Czy przeprowadzono odpowiednią analizę w celu oszacowania efektu stosowania się do interwencji?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)				
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?			
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?			

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, PT (prawdopodobnie tak), NIE, PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?			
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)				
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?			
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?			
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?			
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?			
4.5	<i>Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)				
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepienych danych końcowych?			
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?			
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?			
Ocena RoB				
Ogólna ocena RoB				

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów: zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem i/lub niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki i/lub nieprzestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych)

Źródło: Sterne 2019

Tabela 91.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

11.6. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 92.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 93.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

11.7. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 94.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; - metodyki badań	Tak, Rozdział 3

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 3.6.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdział 4, 5, 11.4
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział 3.6.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdział 11.1
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdział 3.6, 11.1, 14.2
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdział 11.3
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział 11.3
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział 11.3
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział 11.3
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział 11.3
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział 11.3
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 11.3
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział 11.3
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdział 4, 5, 6, 7, 11.4
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdział 5.2

12. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	25
Tabela 2. Schemat dawkowania LUM w badaniu <i>Sellier Leclerc 2024 (DAILY-LUMA)</i>	33
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy	35
Tabela 5. Zmiana średniego stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu na podstawie badania <i>ILLUMINATE-A</i>	52
Tabela 6. Zmiana średniego stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu w czasie 12. i 24. miesięcy względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ILLUMINATE-A</i>	53
Tabela 7. Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu na podstawie badania <i>ILLUMINATE-A</i>	55
Tabela 8. Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu na podstawie badania <i>ILLUMINATE-A</i>	56
Tabela 9. Zmiana stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w dobowej zbiórce moczu na podstawie badania <i>ILLUMINATE-A</i>	56
Tabela 10. Zmiana stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w dobowej zbiórce moczu na podstawie badania <i>ILLUMINATE-A</i>	57
Tabela 11. Zmiana stężenia szczawianów na podstawie badania <i>ILLUMINATE-A</i>	58
Tabela 12. Zmiana stężenia szczawianów w osoczu na podstawie <i>ILLUMINATE-A</i>	59
Tabela 13. Częstość występowania wartości stężenia szczawianów $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ oraz $\leq \text{GGN}$ w dobowej zbiórce moczu na podstawie badania <i>ILLUMINATE-A</i>	60
Tabela 14. Częstość występowania wartości stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu wynoszącej $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ oraz $\leq \text{GGN}$, stratyfikowanych według	

wyjściowej wartości stężenia szczawianów wydalanych w dobowej zbiorce moczu na podstawie badania <i>ILLUMINATE-A</i>	61
Tabela 15. Częstość występowania wartości stężenia szczawianów $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ w dobowej zbiorce moczu na podstawie badania <i>ILLUMINATE-A</i>	62
Tabela 16. Bezwzględna średnia zmiana stężenia szczawianów w osoczu na podstawie badania <i>ILLUMINATE-A</i>	63
Tabela 17. Bezwzględna średnia zmiana stężenia szczawianów w osoczu na podstawie badania <i>ILLUMINATE-A</i>	63
Tabela 18. Wskaźnik częstości występowania zdarzeń związanych ze złoгами w układzie moczowym wyrażony w pacjentolatach na podstawie badania <i>ILLUMINATE-A</i>	66
Tabela 19. Częstość występowania zdarzeń związanych ze złoгами w układzie moczowym na podstawie badania <i>ILLUMINATE-A</i>	67
Tabela 20. Częstość występowania zmiany nasilenia stopnia nefrokalcynozy w badaniu <i>ILLUMINATE-A</i>	69
Tabela 21. Zmiana stopnia nasilenia nefrokalcynozy	71
Tabela 22. Ocena jakości życia chorych w badaniu <i>ILLUMINATE-A</i>	72
Tabela 23. Podział chorych na kohorty wraz z przypisanym schematem dawkowania	73
Tabela 24. Procentowa zmiana stosunku UOx:Cr względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ILLUMINATE-B</i>	76
Tabela 25. Bezwzględna zmiana stosunku UOx:Cr względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ILLUMINATE-B</i>	78
Tabela 26. Częstość występowania wartości stosunku UOx:Cr wynoszącej $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ oraz $\leq \text{GGN}$ na podstawie badania <i>ILLUMINATE-B</i>	79
Tabela 27. Procentowa zmiana stężenia szczawianów w osoczu względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ILLUMINATE-B</i>	80

Tabela 28. Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w osoczu względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ILLUMINATE-B</i>	81
Tabela 29. Procentowa zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ILLUMINATE-B</i>	82
Tabela 30. Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ILLUMINATE-B</i>	83
Tabela 31. Zmiana współczynnika eGFR względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ILLUMINATE-B</i>	85
Tabela 32. Częstość występowania zmiany stopnia nasilenia nefrokalcynozy na podstawie badania <i>ILLUMINATE-B</i>	87
Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń związanych ze złoгами w układzie moczowym na podstawie badania <i>ILLUMINATE-B</i>	88
Tabela 34. Zmiana stężenia szczawianów w osoczu na podstawie badania <i>ILLUMINATE-C</i>	91
Tabela 35. Bezwzględna średnia zmiana stężenia szczawianów w osoczu na podstawie badania <i>ILLUMINATE-C</i>	93
Tabela 36. Zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu na podstawie badania <i>ILLUMINATE-C</i>	94
Tabela 37. Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu na podstawie badania <i>ILLUMINATE-C</i>	95
Tabela 38. Procentowa zmiana stosunku stężenia szczawianów w moczu do kreatyniny względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ILLUMINATE-C</i>	96
Tabela 39. Bezwzględna zmiana stosunku UOx:Cr względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ILLUMINATE-C</i>	97
Tabela 40. Wartość eGFR u chorych w grupie A w wieku ≥12 mies. na podstawie badania <i>ILLUMINATE-C</i>	98

Tabela 41. Wskaźnik zdarzeń związanych ze złoгами w układzie moczowym grupie LUM na podstawie badania <i>ILLUMINATE-C</i>	99
Tabela 42. Częstość występowania zmiany nasilenia stopnia nefrokalcynozy względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ILLUMINATE-C</i>	100
Tabela 43. Procentowa zmiana stężenia szczawianów w moczu	101
Tabela 44. Procentowa zmiana stężenia szczawianów w osoczu.....	102
Tabela 45. Częstość zmiany wartości stężenia szczawianów <1,5×GGN oraz <GGN.....	104
Tabela 46. Procentowa zmiana wartości wskaźnika eGFR.....	104
Tabela 47. Ocena stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w moczu	106
Tabela 48. Stężenie szczawianów w osoczu	107
Tabela 49. Ocena wartości współczynnika eGFR.....	107
Tabela 50. Występowanie złożeń w układzie moczowym i nefrokalcynozy	108
Tabela 51. Ocena efektu działania lumazyranu	109
Tabela 52. Procentowa zmiana stężenia szczawianów w moczu i osoczu.....	110
Tabela 53. Podsumowanie wyników dla chorych po przeszczepieniu.....	112
Tabela 54. Częstość występowania zgonów w badaniu <i>ILLUMINATE-A</i> (faza DB)	116
Tabela 55. Częstość występowania zgonów w badaniu <i>ILLUMINATE-A</i> (faza EP)	116
Tabela 56. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu <i>ILLUMINATE-A</i> (faza DB)	117
Tabela 57. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu <i>ILLUMINATE-A</i> (faza EP)	118
Tabela 58. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących u ≥10% chorych w badaniu <i>ILLUMINATE-A</i> (faza DB).....	120

Tabela 59. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 10\%$ chorych w czasie 12 mies. oraz u $\geq 15\%$ chorych w czasie 24, 36 i 60 mies. w badaniu <i>ILLUMINATE-A</i> (faza EP)	121
Tabela 60. Profil bezpieczeństwa na podstawie badania <i>ILLUMINATE-B</i>	123
Tabela 61. Zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 3 chorych w badaniu <i>ILLUMINATE-B</i>	125
Tabela 62. Profil bezpieczeństwa na podstawie badania <i>ILLUMINATE-C</i>	127
Tabela 63. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących u ≥ 2 chorych w badaniu <i>ILLUMINATE-C</i>	130
Tabela 64. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 6 miesięcy w badaniu <i>ILLUMINATE-C</i>	133
Tabela 65. Profil bezpieczeństwa w badaniu <i>Sellier-Leclerc 2024</i>	134
Tabela 66. Profil bezpieczeństwa w badaniu <i>Deesker 2025</i>	134
Tabela 67. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych lumazyranem.....	137
Tabela 68. Liczba najczęściej zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports, WHO UMC i FAERS u chorych leczonych lumazyranem	139
Tabela 69. Zestawienie brakujących danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Oxlumo®	143
Tabela 70. Podsumowanie wyników raportowanych u chorych z PH1 leczonych lumazyranem – serie i opisy przypadków.....	147
Tabela 71. Charakterystyka chorych leczonych LUM w ramach Programu lekowego B.129.FM.....	160
Tabela 72. Zmiana wydalania szczawianów z moczem skorygowanego o powierzchnię ciała w dobowej zbiorce moczu oraz całkowita zmiana eGFR względem wartości początkowej.....	161

Tabela 73. Normalizacja dobowego wydalania szczawianów z moczem skorygowanego o powierzchnię ciała	162
Tabela 74. Zestawienie wyników chorych leczonych w PL B.129.FM z wynikami chorych włączonych do badania <i>ILLUMINATE-A</i>	163
Tabela 75. Podsumowanie kluczowych wyników skuteczności z badań <i>ILLUMINATE-A</i> , <i>ILLUMINATE-B</i> oraz <i>ILLUMINATE-C</i>	170
Tabela 76. Podsumowanie dodatkowych wyników skuteczności – badania <i>ILLUMINATE-B</i> oraz <i>ILLUMINATE-C</i>	172
Tabela 77. Podsumowanie wyników skuteczności – badania RWE	173
Tabela 78. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa z badań <i>ILLUMINATE-A</i> , <i>ILLUMINATE-B</i> oraz <i>ILLUMINATE-C</i>	174
Tabela 79. Liczba publikacji wyszukanych w bazach dodatkowych	184
Tabela 80. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	186
Tabela 81. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	189
Tabela 82. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	213
Tabela 83. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0).....	225
Tabela 84. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	228
Tabela 85. Analiza wrażliwości przeprowadzona dla zmiany stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu na podstawie badania <i>ILLUMINATE-A</i>	230
Tabela 86. Analiza wrażliwości przeprowadzona dla zmiany UOx:Cr do zależnej od wieku GGN na podstawie badania <i>ILLUMINATE-B</i>	235
Tabela 87. Kryteria Cook.....	241
Tabela 88. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	241

Tabela 89. Ocena jakości stosowana do badań jednoramiennych wg skali IHE	241
Tabela 90. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0)	243
Tabela 91. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	246
Tabela 92. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	247
Tabela 93. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	247
Tabela 94. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	247

13. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	29
Rysunek 2. Średnie stężenie szczawianów skorygowane o BSA w dobowej zbiorce moczu w czasie 36 mies.	54
Rysunek 3. Średnia procentowa zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu skorygowana o BSA względem wartości początkowych w czasie 60 mies.* ..	54
Rysunek 4. Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu w czasie 6 mies.	55
Rysunek 5. Procentowa zmiana stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w dobowej zbiorce moczu w czasie 36 mies. względem wartości początkowych*	57
Rysunek 6. Procentowa zmiana stężenia szczawianów w osoczu w czasie 6 mies. względem wartości początkowych	58
Rysunek 7. Częstość występowania wartości stężenia szczawianów $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ oraz $\leq \text{GGN}$ w dobowej zbiorce moczu w czasie 6 mies.	60
Rysunek 8. Częstość występowania wartości stężenia szczawianów $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ w dobowej zbiorce moczu w czasie 60 mies.	62
Rysunek 9. Średnie stężenie szczawianów w osoczu w czasie 60 mies.*	64
Rysunek 10. Wartość eGFR w czasie 36 mies. trwania badania*	65
Rysunek 11. Wskaźnik zdarzeń związanych ze złoгами w układzie moczowym w grupie obejmującej wszystkich chorych leczonych LUM	68
Rysunek 12. Wskaźnik zdarzeń związanych ze złoгами w układzie moczowym w grupie obejmującej wszystkich chorych leczonych LUM w czasie 60 mies. obserwacji w grupie LUM/LUM	68
Rysunek 13. Wskaźnik zdarzeń związanych ze złoгами w układzie moczowym w grupie obejmującej wszystkich chorych leczonych LUM w czasie 60 mies. obserwacji w grupie ECM/LUM	69

Rysunek 14. Częstość zmiany stopnia nasilenia nefrokalcynozy w badaniu <i>ILLUMINATE-A</i>	71
Rysunek 15. Średnia procentowa zmiana stosunku UOx:Cr względem wartości początkowych ogółem oraz w podziale na grupy chorych wyodrębnionych ze względu na masę ciała w czasie 12. mies. leczenia na podstawie badania <i>ILLUMINATE-B</i>	75
Rysunek 16. Średnia procentowa zmiana stosunku UOx:Cr względem wartości początkowych w czasie 30. mies. leczenia na podstawie badania <i>ILLUMINATE-B</i>	76
Rysunek 17. Wartości UOx:Cr w czasie 12. mies. leczenia na podstawie badania <i>ILLUMINATE-B</i>	77
Rysunek 18. Wartości UOx:Cr w czasie 30. mies. leczenia na podstawie badania <i>ILLUMINATE-B</i>	78
Rysunek 19. Średnia zmiana stężenia szczawianów w osoczu względem wartości początkowych wyrażona A) w % i B) w $\mu\text{mol/l}$ w czasie 12. mies. leczenia na podstawie badania <i>ILLUMINATE-B</i>	79
Rysunek 20. Wartości eGFR u chorych o masie ciała <10 kg w czasie 12. mies. leczenia na podstawie badania <i>ILLUMINATE-B</i>	84
Rysunek 21. Wartości eGFR u chorych o masie ciała od 10 do <20 kg w czasie 12. mies. leczenia na podstawie badania <i>ILLUMINATE-B</i>	84
Rysunek 22. Wartości eGFR u chorych o masie ciała ≥ 20 kg w czasie 12. mies. leczenia na podstawie badania <i>ILLUMINATE-B</i>	85
Rysunek 23. Częstość występowania zmiany stopnia nasilenia nefrokalcynozy na podstawie badania <i>ILLUMINATE-B</i>	86
Rysunek 24. Częstość występowania zdarzeń związanych ze złoгами w układzie moczowym w okresie 12. miesięcy przed rozpoczęciem leczenia oraz 30-mies. okresie obserwacji na podstawie badania <i>ILLUMINATE-B</i>	88

Rysunek 25. Procentowa zmiana stężenia szczawianów w osoczu w czasie 6 mies. względem wartości początkowej.....	91
Rysunek 26. Procentowa zmiana stężenia szczawianów w osoczu w czasie 6 miesięcy w grupie B względem wartości początkowych przedstawiona w podgrupach (badanie ILLUMINATE-C).....	92
Rysunek 27. Stężenie szczawianów w osoczu w czasie 24. mies. względem wartości początkowej*	93
Rysunek 28. Procentowa zmiana średniego stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu w czasie 6 mies.*	94
Rysunek 29. Bezwzględna zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu w czasie 6 mies.....	95
Rysunek 30. Procentowa zmiana stosunku stężenia szczawianów w moczu do kreatyniny w czasie 6 mies.	96
Rysunek 31. Bezwzględna zmiana stosunku UOx:Cr w czasie 6 mies.	97
Rysunek 32. Wartość eGFR w czasie trwania badania u chorych w grupie A w wieku ≥12 mies.*	98
Rysunek 33. Procentowa zmiana stężenia szczawianów w osoczu (A) u chorych z zachowaną funkcją nerek oraz (B) u chorych dializowanych.....	103
Rysunek 34. Średnia procentowa zmiana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu* w czasie 6 mies. względem wartości początkowych w podgrupach	231
Rysunek 35. Częstość występowania nefrokalcynozy u chorych w 6. mies. i 12. mies. badania.....	232
Rysunek 36. Częstość występowania nefrokalcynozy u chorych w wieku <18 lat w 6. mies. i 12 mies. badania	233
Rysunek 37. Częstość występowania nefrokalcynozy u chorych w wieku ≥18 lat w 6. mies. i 12 mies. badania	234

-
- Rysunek 38. Średnia procentowa zmiana wskaźnika UOx:Cr do zależnej od wieku GGN względem wartości początkowych ogółem oraz w podziale na grupy chorych wyodrębnionych ze względu na masę ciała w czasie 12. mies. leczenia (analiza wrażliwości) na podstawie badania *ILLUMINATE-B* 235
- Rysunek 39. Wskaźnik UOx:CR do zależnej od wieku GGN (analiza wrażliwości) na podstawie badania *ILLUMINATE-B* 236
- Rysunek 40. Wartości UOx:Cr w podziale na grupy wiekowe chorych w czasie 12. mies. leczenia na podstawie badania *ILLUMINATE-B*.....236
- Rysunek 41. Częstość występowania zmiany stopnia nasilenia nefrokalcynozy w podziale na chorych, u których na początku badania A) rozpoznano obecność nefrokalcynozy, B) nefrokalcynozą nie występowała w czasie 6. i 12. miesięcy obserwacji.....237
- Rysunek 42. Częstość występowania zdarzeń związanych ze złoгами w układzie moczowym w czasie 6. i 12. miesięcy obserwacji oraz 12. miesięcy przed rozpoczęciem leczenia na podstawie badania *ILLUMINATE-B* 238
- Rysunek 43. Parametry moczu i osocza u chorych z zachowaną funkcją nerek, leczonych tym samym schematem dawkowania LUM – badanie *Martin-Higueras 2023* 239
- Rysunek 44. Parametry moczu i osocza u chorych dializowanych, leczonych schematem dawkowania LUM dopasowanym do wieku – badanie *Martin-Higueras 2023* 239
- Rysunek 45. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w poszczególnych podgrupach chorych w czasie trwania badania – badanie *Sellier-Leclerc 2024*.....240
-

14. Bibliografia

14.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania pierwotne włączone do analizy	
DAILY-LUMA (CT NCT06225882)	ClinicalTrials.gov: NCT06225882, Retrospective and Prospective Follow-up of Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1 Treated With Lumasiran in France https://clinicaltrials.gov/study/NCT06225882 (data dostępu: 6.08.2025 r.)
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:gaf060
ILLUMINATE-A (ab Saland 2024)	Saland J., Lieske J.C., Willey R.G., i in., Long-Term Efficacy and Safety of Lumasiran in Patients with Primary Hyperoxaluria type 1: Final Analysis of the ILLUMINATE-A Trial, <i>Journal of the American Society of Nephrology</i> (2024) 35 (530)
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 (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 (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 (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

Odwołanie	Opis bibliograficzny
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
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
Martin-Higuera 2023	Martin-Higuera 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
PBAC 2025	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Public Summary Document – March 2025 PBAC Meeting, LUMASIRAN, Solution for subcutaneous injection 94.5 mg in 0.5 mL Oxlumo®, Medison Pharma Australia Pty Ltd
Opracowania wtórne włączone do analizy	
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
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):sfaf383. doi: 10.1093/ckj/sfaf383. PMID: 40207102; PMCID: PMC11976527.
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADR 2025	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, http://www.adrreports.eu/pl/ (data dostępu: 5.11.2025 r.)
ChPL Oxlumo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxlumo®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/oxlumo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 5.11.2025 r.)
EMA EPAR 2020	European Medicines Agency (EMA). Oxlumo European Public Assessment Report (EPAR) medicine overview. 2020; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/oxlumo-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu 5.11.2025 r.)
EMA RMP 2022	European Medicines Agency (EMA), Summary of the risk management plan for Oxlumo (lumaziran) 2022, https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/oxlumo-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (data dostępu: 5.11.2025 r.)
FAERS 2025	FDA Adverse Event Reporting System Public Dashboard, https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard (data dostępu: 5.11.2025 r.)
FDA 2025	U.S. Food and Drug Administration, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION These highlights do not include all the information needed to use OXLUMO® safely and effectively. See full prescribing information for OXLUMO. Revised: 4/2025
WHO UMC 2025	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 5.11.2025 r.)
Serie i opisy pojedynczych przypadków	
Aldabek 2022	Aldabek K., Grossman O. K., Al-Omar O. i in., Infantile Primary Hyperoxaluria Type 1 Treated With Lumasiran in Twin Males., Cureus. 2022; 14(1):e21673

Odwołanie	Opis bibliograficzny
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
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.
Kayal 2024	Kayal D., Sellier-Leclerc A.L., Acquaviva-Bourdain C., i in., Nephrocalcinosis can disappear in infants receiving early lumasiran therapy. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2024;39(7):2079-2082
Makosso 2025	Makosso Afiavi M.C., Sellier-Leclerc A.L., Zaloszyk A., i in., Fine-tuning circulating oxalate levels to improve transplant strategies in primary hyperoxaluria: what is the ideal threshold in pediatrics?. <i>Nephrol Ther.</i> 2025;21(1):31-35
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. <i>Pediatr Nephrol</i> 2022;37:907–11.
Moretti 2025	Moretti M.I., Loporati 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. <i>Case Rep Nephrol Dial.</i> 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. <i>Can J Kidney Health Dis</i> 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. <i>Pediatr Nephrol.</i> 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. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 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. <i>Clin Kidney J.</i> 2024;17(5):sfæ090
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. <i>Front Pediatr</i> 2024;11:1338909
Dodatkowe publikacje	
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

14.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab Frishberg 2024	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki OLE badania 1/2 fazy wykluczonego z analizy	Frishberg Y., Groothoff J.W., Hulton S.-A., i in., Long-term treatment with Lumasiran: final results from the phase 2 open-label extension study, Nephrology Dialysis Transplantation (2024) 39 Supplement 1 (i2390-i2392)
ab Leslie 2023	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ILLUMINATE-B</i> . Nie zawiera danych innych niż przedstawione w publikacji pełnotekstowej.	Leslie S., Michael M., Magen D., i in., Efficacy and safety of Lumasiran for infants and young children with Primary Hyperoxaluria type 1: 30-month analysis of the phase 3 <i>ILLUMINATE-B</i> trial, Canadian Urological Association Journal (2023) 17:10 Supplement 4 (S207)
ab Lieske 2023	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ILLUMINATE-C</i> . Nie zawiera danych innych niż przedstawione w publikacji pełnotekstowej.	Lieske J.C., Magen D., Sellier-Leclerc A.-L.A. i in., Lumasiran for Primary Hyperoxaluria type 1 and Impaired Kidney Function: 24-Month Analysis of the Phase 3 <i>ILLUMINATE-C</i> Trial, Journal of the American Society of Nephrology (2023) 34 (566)
ab Lieske 2023a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ILLUMINATE-A</i> . Nie zawiera danych innych niż przedstawione w publikacji pełnotekstowej.	Lieske J., Saland J., Groothoff J., i in., EFFICACY AND SAFETY OF LUMASIRAN IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPEROXALURIA TYPE 1: 36-MONTH ANALYSIS OF THE <i>ILLUMINATE-A</i> TRIAL, Journal of Urology (2023) 209 Supplement 4 (e114)
ab Magen 2024	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ILLUMINATE-C</i> . Nie zawiera danych innych niż przedstawione w publikacji pełnotekstowej.	Magen D., Sellier-Leclerc A.-L., Shasha-Lavsky H., i in., Lumasiran for Primary Hyperoxaluria type 1 and impaired kidney function: 24-month analysis of the Phase 3 <i>ILLUMINATE-C</i> trial, Nieren- und Hochdruckkrankheiten (2024) 53:2 (91)
ab Michael 2024	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ILLUMINATE-C</i> . Nie zawiera danych innych niż przedstawione w publikacji pełnotekstowej.	Michael M., Magen D., Hayes W., i in., Efficacy and safety of Lumasiran for infants and young children with Primary Hyperoxaluria type 1: 30-month analysis of the Phase 3 <i>ILLUMINATE-B</i> trial, Nieren- und Hochdruckkrankheiten (2024) 53:2 (90-91)
ab Saland 2023	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ILLUMINATE-A</i> . Nie zawiera danych innych niż przedstawione w publikacji pełnotekstowej.	Saland J., Lieske J., Groothoff J., i in., EFFICACY AND SAFETY OF LUMASIRAN IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPEROXALURIA TYPE 1: 36-MONTH ANALYSIS OF THE <i>ILLUMINATE-A</i> TRIAL, American Journal of Kidney Diseases (2023) 81:4 Supplement 1 (S56-S57)
CADTH 2023a	Niewłaściwa metodyka	Publikacja nie zawiera przeglądu systematycznego	CADTH Reimbursement Reviews and Recommendations, CADTH Reimbursement Recommendation: Indication: For the treatment of Primary

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Hyperoxaluria type 1 to lower urinary oxalate levels in pediatric and adult patients, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023 Feb. Report No.: SR0734
Davresse 2020	Niewłaściwa metodyka	List edytorski	Devresse A., Godefroid N., Anthonissen B. i in., Liver transplantation in primary hyperoxaluria type 1: we have to find an alternative!, Transplantation 2021; 105(4), e46-e47
Dejban 2022	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Dejban P., Lieske J. C., New therapeutics for primary hyperoxaluria type 1., Curr Opin Nephrol Hypertens. 2022; 31(4):344-350
Frischberg 2019_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki badania <i>ILLUMINATE-A</i> . Nie zawiera danych innych niż przedstawione w publikacji pełnotekstowej.	Frishberg Y., Deschenes G., Cochat P. i in., 301 - A safety and efficacy study of lumasiran, an investigational RNA interference (RNAi) therapeutic, in adult and pediatric patients with primary hyperoxaluria type 1, European Urology Supplements 2019; 18(1):e388-e389
Frishberg 2020	Niewłaściwa metodyka	Poster konferencyjny zawierający wyniki badania 1/2 fazy dla LUM, w którym celem była ocena dawki leku	Frishberg Y., Deschênes G., Groothoff J. i in., Phase 1/2 study of lumasiran, investigational RNAi therapeutic, in patients with primary hyperoxaluria type 1, 2020
Frishberg 2021	Niewłaściwa metodyka	Badanie fazy 1/2 przeprowadzone przed rozpoczęciem programu badawczego LUM w badaniach <i>ILLUMINATE</i>	Frishberg Y., Deschênes G., Groothoff J. W. i in., Phase 1/2 Study of Lumasiran for Treatment of Primary Hyperoxaluria Type 1: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial, Clin J Am Soc Nephrol. 2021; 16(7):1025-1036
Gang 2023	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook	Gang X., Liu F., Mao J., Lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: What we have learned? Front Pediatr. 2023 Jan 10;10:1052625
ILLUMINATE-A (Assimos 2021)_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki badania <i>ILLUMINATE-A</i> . Nie zawiera danych innych niż przedstawione w publikacji pełnotekstowej.	Assimos D., Birmingham A. L., Saland J. M. i in., 12-MONTH ANALYSIS OF ILLUMINATE-A, A PHASE 3 STUDY OF LUMASIRAN: SUSTAINED OXALATE LOWERING AND KIDNEYSTONE EVENT RATES IN PRIMARY HYPEROXALURIA TYPE 1, THE JOURNAL OF UROLOGY 2021; 206, 3S, Supplement
ILLUMINATE-A (Devresse 2021)	Niewłaściwa metodyka	Poster konferencyjny zawierający wyniki badania <i>ILLUMINATE-A</i> . Brak dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej badania.	Devresse A., Saland J. M., Groothoff J. i in., 12-Month Analysis of ILLUMINATE-A, a Phase 3 Study of Lumasiran: Sustained Oxalate Lowering and Kidney Stone Event Rates in Primary Hyperoxaluria Type 1. Presented at Belgian society of Nephrology 2021
ILLUMINATE-A (Gerrelfs 2021)_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki badania <i>ILLUMINATE-A</i> . Nie zawiera danych innych niż przedstawione w publikacji pełnotekstowej.	Garrelfs S., Frishberg Y., Hulton S. i in., ILLUMINATE-A, A PHASE 3 STUDY OF LUMASIRAN, AN INVESTIGATIONAL RNAI THERAPEUTIC, IN CHILDREN AND ADULTS WITH PRIMARY

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			HYPEROXALURIA TYPE 1 (PH1), Nephrology Dialysis Transplantation 2021
ILLUMINATE-A (Lieske 2022)_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki badania <i>ILLUMINATE-A</i> . Nie zawiera danych innych niż przedstawione w posterze <i>Lieske 2022</i>	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, Journal of Urology CME1 2022, 207, Supplement 5, e87
ILLUMINATE-A (Saland 2014)	Niewłaściwa metodyka	Poster konferencyjny zawierający wyniki badania <i>ILLUMINATE-A</i> . Brak dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej badania.	Saland J. M., Ngo T., Gansner J. M. i in., Lumasiran Lowered Urinary Oxalate in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1 Irrespective of Pyridoxine Use, Hydration Status, and Genotype in the Phase 3 Clinical Trial ILLUMINATE-A. In Presented at: National Kidney Foundation Spring Clinical Meeting 2014; 86:1197-1204
ILLUMINATE-A i ILLUMINATE-B (Habtemariam 2021)	Niewłaściwa metodyka	Poster konferencyjny zawierający łącznie wyniki chorych z badań <i>ILLUMINATE-A</i> i <i>ILLUMINATE B</i>	Habtemariam B. A., Shahrzad A., Lu J. i in., 24hr and random spot urine collections were comparable in assessing oxalate excretion and response to treatment in primary hyperoxaluria type 1 [poster]. Ann Spring Clin Meet National Kidney Found. 2021
ILLUMINATE-A i ILLUMINATE-B (Hayes 2021_ab)	Niewłaściwa metodyka	Poster konferencyjny zawierający łącznie wyniki chorych z badań <i>ILLUMINATE-A</i> i <i>ILLUMINATE B</i>	Hayes W., Garrelfs S., Sas D. i in., MO047 STABLE EGFR IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPEROXALURIA TYPE 1 TREATED WITH LUMASIRAN, REGARDLESS OF KIDNEY FUNCTION AT START OF TREATMENT. Nephrology Dialysis Transplantation 2021, 36, Supplement_1, gfab080-0019
ILLUMINATE-A i ILLUMINATE-B (Lieske 2022_b)	Niewłaściwa metodyka	Poster konferencyjny zawierający łącznie wyniki chorych z badań <i>ILLUMINATE-A</i> i <i>ILLUMINATE B</i>	Lieske J. C., Garrelfs S. F., Michael M. i in., EFFECT OF LUMASIRAN ON KIDNEY STONES AND NEPHROCALCINOSIS IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPEROXALURIA TYPE 1, 2022; e142
ILLUMINATE-A i ILLUMINATE-B (Shasha-Lavsky 2021)_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający łącznie wyniki chorych z badań <i>ILLUMINATE-A</i> i <i>ILLUMINATE B</i>	Shasha-Lavsky H., Garrelfs S., Sas D. i in., FC 013 LUMASIRAN DEMONSTRATED COMPARABLE OXALATE REDUCTION AND SAFETY IN CHILDREN AND ADULTS WITH PRIMARY HYPEROXALURIA TYPE 1. Nephrology Dialysis Transplantation 2021; 36, Supplement_1, gfab131-003
ILLUMINATE-B (Michael 2020)_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki badania <i>ILLUMINATE-B</i> . Nie zawiera danych innych niż przedstawione w posterze <i>Lieske 2022</i>	Michael M., Deschênes G., Cochat P. i in., ILLUMINATE-B, a Phase 3 Open-Label Study to Evaluate Lumasiran, an RNAi Therapeutic, in Young Children with Primary Hyperoxaluria Type 1 (PH1), abstrakt PO1624, 2020
ILLUMINATE-C (Groothoff 2022)_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki badania <i>ILLUMINATE-B</i> . Nie zawiera danych innych niż przedstawione w posterze <i>Lieske 2022</i>	Groothoff J., Michael M., Shasha-Lavsky H. i in., FC070: Lumasiran for Patients with Primary Hyperoxaluria Type 1 with Impaired Kidney Function: Data from the 6-Month Analysis of the Phase 3 Illuminate-C Trial.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Nephrology Dialysis Transplantation 2022; 37, Supplement_3, gfac112-002
Magen 2022_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki OLE badania 1/2 fazy wykluczonego z analizy	Magen D., Groothoff J., Hulton S. A. i in., POS-438 Long-term Treatment With Lumasiran: Results From the Phase 2 Open-Label Extension Study. Kidney International Reports 2022; 7(2): S195
Massy 2022	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Massy Z. A., Drueke T.B., Running interference: lumasiran and other RNA interference therapeutics for kidney diseases. Kidney Int. 2022; 101(2):208-211
Milliner 2024	Niewłaściwa metodyka	Praca pogładowa	Milliner D.S., Harris P.C., Sas D.J., i in. Primary Hyperoxaluria Type 1. 2002 Jun 19 [updated 2024 Aug 15]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025
Saffe 2022_ab	Niewłaściwa metodyka	Opis 6 przypadków (abstrakt konferencyjny)	Saffe S., Kemper M. J., Hansen, M. i in., RESPONSE TO LUMASIRAN IN PRIMARY HYPEROXALURIA TYPE 1 (PH1): FIRST CLINICAL EXPERIENCES. In PEDIATRIC NEPHROLOGY 2022; 37(11): 2854-2854
Sawyer 2022	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Sawyer K., Leahy S., Wood K. D., Progress with RNA Interference for the Treatment of Primary Hyperoxaluria. BioDrugs. 2022; 36(4):437-441
Sellier-Leclerc 2022_ab	Niewłaściwa metodyka	Opis 3 przypadków (abstrakt konferencyjny)	Sellier-leclerc A., Levi C., Acquaviva-bourdain C. i in., OP-42 ISOLATED KIDNEY TRANSPLANTATION UNDER LUMASIRAN THERAPY IN PRIMARY HYPEROXALURIA TYPE 1 (PH1): A REPORT ON 3 CASES, Pediatric Nephrology 2022; 37:2819
van't Hoff 2019_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki OLE badania 1/2 fazy wykluczonego z analizy	van't Hoff W., Cochat P., Groothoff J. i in., SUN-325 SAFETY AND EFFICACY OF LUMASIRAN, AN INVESTIGATIONAL RNA INTERFERENCE (RNAi) THERAPEUTIC, IN ADULT AND PEDIATRIC PATIENTS WITH PRIMARY HYPEROXALURIA TYPE 1, Kidney International Reports 2019; 4(7), Supplement, S295, ISSN 2468-0249
Yel 2024	Niewłaściwa interwencja	W publikacji nie podano wyników skuteczności lumasiranu, ponieważ terapia RNAi nie została jeszcze rozpoczęta; opis dotyczy procesu diagnostycznego i kwalifikacji	Yel S., Dursun I., Köse M., i in., Recurrent symptomatic urolithiasis in a patient with cystic fibrosis. Pediatr Nephrol. 2024;39(12):3467-3469

14.3. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwołanie	Opis bibliograficzny
AOTMiT 182/2025	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 182/2025 ZLC, Zasadność wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego B.129.FM leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10:E74.8), https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9292-183-2025-zlc?highlight=WyjilJeyOS5mbSJd (data dostępu: 5.11.2025 r.)
AOTMiT 183/2025	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 183/2025 ZLC, Zasadność wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego B.129.FM leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10:E74.8), https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9290-182-2025-zlc?highlight=WyjilJeyOS5mbSJd (data dostępu: 5.11.2025 r.)
APD Oxlumo®	Analiza problemu decyzyjnego, Oxlumo® (lumazyran) w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 we wszystkich grupach wiekowych – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2025
CADTH 2017	CADTH Optimal Use Report, No. 6.2b., Dialysis Modalities for the Treatment of End-Stage Kidney Disease: A Health Technology Assessment, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532011/ (data dostępu: 5.11.2025 r.)
ChPL Oxlumo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxlumo®
Cochat 2013	Cochat P., Rumsby G., Primary Hyperoxaluria, N Engl J Med 2013;369:649-58
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Drabczyk 2013	Drabczyk R., Co to jest GFR?, Medycyna Praktyczna https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/51974,gfr (data dostępu: 5.11.2025 r.)
FDA 2020	Food and Drug Administration, FDA Approves First Drug to Treat Rare Metabolic Disorder, https://fdahealthnews.com/stories/566140449-fda-approves-first-drug-to-treat-rare-metabolic-disorder (data dostępu: 5.11.2025 r.)
Higgins 2024	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, I in., Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. www.training.cochrane.org/handbook (data dostępu: 5.11.2025 r.)
IHE 2016	Institute of Health Economics (IHE), IHE Quality Appraisal Checklist for Case Series Studies with Instructions for Use, 2016. https://ihe.ca/document/ihe-quality-appraisal-checklist-for-case-series-studies-with-instructions-for-use/ (data dostępu: 5.11.2025 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Milliner 2020	Milliner D.S., McGregor T.L., Thompson A, i in., Endpoints for clinical trials in primary hyperoxaluria, Clin J Am Soc Nephrol. 2020, 15(7):1056-1065
Milliner 2021	Milliner D.S., Cochat P., Hulton S.A. i in., Plasma oxalate and eGFR are correlated in primary hyperoxaluria patients with maintained kidney function-data from three placebo-controlled studies, Pediatr Nephrol. 2021, 36(7):1785-1793
Milliner 2024	Milliner D.S., Harris P.C., Sas D.J. i in., Primary Hyperoxaluria Type 1, 2002 Jun 19 [Updated 2024 Aug 15]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025
NDT 2012	Cochat P., Hulton S.A., Acquaviva C. i in., Primary hyperoxaluria type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment, Nephrol Dial Transplant 2012, 27(5): 1729-1736.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence, Highly Specialised Technology Evaluation, Lumasiran for treating primary hyperoxaluria type 1 [ID3765], Evaluation Report 2022, https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10660/documents/committee-papers (data dostępu: 5.11.2025 r.)
Pfau 2020	Pfau A., Wytopil M., Chauhan K. i in., Assessment of plasma oxalate concentration in patients with CKD, <i>Kidney International Reports</i> 2020, 5(11), 2013-2020
PRISMA 2020	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram, https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram (data dostępu: 5.11.2025 r.)
Program lekowy B.129.FM	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. – Załącznik B.129.FM.
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 Nr: DIPOTM.425.1.2025, 2025
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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
Sas 2019	Sas D. J., Harris P. C., Milliner D. S., Recent advances in the identification and management of inherited hyperoxalurias, <i>Urolithiasis</i> 2019, 47, 79-89
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
Sterne 2019	Sterne JAC, Savović J, Page MJ, I in., RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. <i>BMJ</i> . 2019 Aug 28;366:l4898
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Varni 2001	Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. <i>Med Care</i> . 2001 Aug;39(8):800-12.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016