



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA**  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.00  
Fax: +4021-316.34.97  
[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: LUMASIRANUM**

***INDICAȚIE: tratamentul hiperoxaluriei primare tip 1 (HP1) la toate categoriile de vârstă***

**Data depunerii dosarului**

**04.06.2021**

**Numărul dosarului**

**10566**

**PUNCTAJ: 70 de puncte**





## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Lumasiranum  
1.2. DC: Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml soluție injectabilă  
1.3. Cod ATC: încă nealocat  
1.4. Data eliberării APP: 19 noiembrie 2020  
1.5. Deținătorul de APP: Alnylam Netherlands B.V., Olanda  
1.6. Tip DCI: orfană  
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

|                       |                                                            |
|-----------------------|------------------------------------------------------------|
| Forma farmaceutică    | soluție injectabilă                                        |
| Concentrație          | 94,5 mg/0,5 ml                                             |
| Calea de administrare | subcutanată                                                |
| Mărimea ambalajului   | cutie cu un flacon din sticlă x 0,5 ml soluție injectabilă |

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 cu ultima completare din data de 05.11.2021

|                                                            |                |
|------------------------------------------------------------|----------------|
| Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj              | 350.541,55 lei |
| Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică | 350.541,55 lei |

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml soluție injectabilă

| Indicație terapeutică                                                                                     | Doza recomandată                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Durata medie a tratamentului |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Oxlumo este indicat pentru tratamentul hiperoxaluriei primare tip 1 (HP1) la toate categoriile de vârstă. | Oxlumo se administrează prin injecție subcutanată. Doza recomandată de Oxlumo constă în doze de încărcare administrate o dată pe lună, timp de 3 luni, urmate de doze de întreținere, așa cum este indicat în Tabelul 1. Schema terapeutică se stabilește în funcție de greutatea corporală. Doza administrată pacientului (în mg) și volumul (în ml) trebuie calculate după cum urmează: Greutatea corporală a pacientului (kg) × doza (mg/kg) = cantitatea totală (mg) de medicament care trebuie administrată. Cantitatea totală (mg) împărțită la concentrație (189 mg/ml) = volumul total de medicament (ml) care trebuie injectat | Nu este menționată.          |

Tabel 1: Schema terapeutică pentru Oxlumo în funcție de greutatea corporală

| Greutate corporală       | Doză de încărcare                      | Doză de întreținere (administrarea dozei de întreținere trebuie să înceapă la o lună după ultima doză de încărcare) |
|--------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| sub 10 kg                | 6 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 luni | 3 mg/kg o dată pe lună                                                                                              |
| între 10 kg și sub 20 kg | 6 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 luni | 6 mg/kg o dată la 3 luni (trimestrial)                                                                              |
| 20 kg și mai mult        | 3 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 luni | 3 mg/kg o dată la 3 luni (trimestrial)                                                                              |

Alte informații din RCP Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml soluție injectabilă

#### Grupe speciale de pacienți

**Vârstnici:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani.

**Insuficiență hepatică:** Nu au fost efectuate studii cu Oxlumo la pacienți cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu creștere temporară a valorii bilirubinei totale (bilirubina totală  $> 1,0$  până la  $1,5 \times \text{LSVN}$ ). Se recomandă prudență la tratarea pacienților cu insuficiență hepatică severă.

**Insuficiență renală:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară estimată (RFG<sub>e</sub>) între 60 și  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sau moderată (RFG<sub>e</sub> între 30 și  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Sunt disponibile date clinice limitate de la pacienți cu insuficiență renală severă (RFG<sub>e</sub> între 15 și  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), boală renală în stadiu terminal (RFG<sub>e</sub>  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sau cărora li se efectuează dializă. Monitorizarea siguranței este justificată la tratarea pacienților cu insuficiență renală severă sau în stadiu terminal.

**Copii și adolescenți:** La pacienții cu vârsta sub 1 an, sunt disponibile date limitate. Se recomandă prudență la tratarea acestor pacienți.

## **2. HIPEROXALURIA PRIMARĂ**

### **- BOALĂ RARĂ, CRONIC DEBILITANTĂ, CARE PUNE ÎN PERICOL VIAȚA, CU TRATAMENT NESATISFĂCĂTOR-**

Hiperoxaluria primară este o afecțiune genetică rară, cu transmitere autozomal recesivă, cauzată de anomalii sau defecte ale unor enzime hepatice specifice, care determină producția exagerată de oxalat. Excreția urinară excesivă de oxalat cauzează urolitiază recurentă și nefrocalcinoză. Odată cu declinul ratei de filtrare glomerulară rezultat ca urmare a afectării renale progresive, se dezvoltă oxaloza sistemică. Depozitarea sistemică de cristale de oxalat de calciu în alte organe se asociază cu o morbiditate semnificativă. În cazurile severe ale acestei afecțiuni pacienții prezintă insuficiență renală cronică cu manifestări clinice tipice precum malnutriția, retenția azotată, etc.

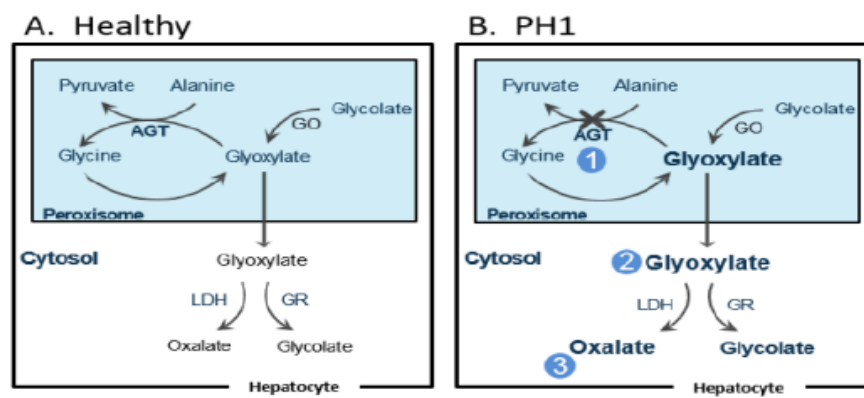
Conform datelor din literatură de specialitate, au fost identificate 3 tipuri ale acestei afecțiuni.

#### **Hiperoxaluria primară tipul 1**

La nivel european, s-a estimat o rată a incidenței hiperoxaluriei primare de tipul 1 de 1:120000 de persoane și o prevalență de 1-3 cazuri din 100000 de persoane din America de Nord și Europa. Rate crescute ale incidenței acestei boli au fost raportate în țările din Africa de Nord și din Insulele Canare, unde căsătoriile consanguine nu reprezentau o raritate.

Comparativ cu celelalte 2 tipuri existente, tipul 1 de hiperoxalurie primară a fost cel mai frecvent diagnosticat, iar manifestările clinice sunt considerate a fi cele mai severe. Tipul 1 este determinat de existența unor mutații în gena AGXT care asociază disfuncția enzimei hepatice peroxizomale alanin-glyoxylat aminotransferază 1 (AGT), vitamină B6 dependentă. Gena AGXT este localizată pe banda cromozomului 2q37.3. S-a constatat că unele dintre mutațiile identificate la pacienții cu hiperoxalurie primară tipul I, determină direcționarea enzimei spre mitocondrii, astfel încât ea devine nefuncțională. Reducerea activității enzimei AGT sau absența acesteia determină imposibilitatea de transformare a glioxilatul în glicină, rezultând un exces de glioxilat care se transformă în oxalat.

În figura următoare sunt prezentate comparativ unele aspecte fiziologice și respectiv patologice ale metabolismului.



Assessment report  
 EMA/568312/2020

Hiperproducția hepatică de oxalat are drept rezultat formarea cristalelor de calciu. Datorată insolubilității oxalatului de calciu, se formează calculi, apare nefrocalcinosa și oxaloza. Depozitele extrarenale de oxalat sunt pronunțate la nivelul inimii, pereților arteriali și venoși, tractului urogenital feminin, oaselor, etc.

Această boală apare la orice vârstă, iar tabloul clinic este variabil. Nefrolitiaza și oxaloza se pot manifesta în timpul primului an de viață. Cei mai mulți pacienți prezintă colici renale sau hematurie între vârsta de 2 și 10 ani și sucombă prin uremie înaintea vârstei de 20 de ani. Această afecțiune este responsabilă pentru 1% din cazurile de insuficiență renală cronică terminală manifestată la copiii din Europa. După instalarea uremiei, pacienții pot prezenta spasme periferice severe și necroze având ca rezultat insuficiența vasculară. Excreția de oxalat scade pe măsură ce se accentuează insuficiența renală. La pacienții cu instalare tardivă a simptomelor s-au raportat rate de supraviețuire până la vârsta de 50 sau 60 de ani, în pofida nefrolitiazelor repetate. Datele din literatura de specialitate atestă că peste 50% dintre pacienții la care debutul simptomelor apare la vârsta adultă, prezintă insuficiență renală în stadiu terminal în momentul diagnosticului. Stadiul insuficienței renale cronice terminale este atins între 25 și 40 de ani pentru jumătate dintre pacienții cu HP1.

HP1 se prezintă sub 5 forme:

- 1) formă infantilă, deosebit de gravă: progresia către insuficiență renală în stadiu terminal rezultă din amplexarea producției hepatice și imaturitatea filtrării glomerulare;
- 2) forma cu debut al simptomelor în copilărie sau adolescență, cu prezența de calculi recurenți care asociază alterarea progresivă a filtrării glomerulare;
- 3) formă tardivă, cu formarea unui număr mai mare de calculi la vârsta adultă;
- 4) forma cu recidivă post-transplant renal;

5) forma presimptomatică, în care sunt prezente antecedente heredo-colaterale.

Screening metabolic pentru detectarea HP1 este indicat în următoarele situații: la prezentarea primului calcul renal la copil sau a calculilor recurenți (la orice vârstă), în condițiile în care există antecedente heredo-colaterale sau dacă nefrocalcinoză a fost detectată. Analiza calculului poate dezvălui morfologia caracteristică și poate conține >95% oxalat de calciu (CaOx) monohidrat.

Diagnosticul de HP1 trebuie luat în considerare la orice pacient cu insuficiență renală de cauză necunoscută, în special în prezența nefrocalcinozii sau a formelor grave de litiază renală. Pentru diagnosticul prezumtiv de PH1, examenul preliminar ar trebui să includă colectarea urinei de 24 de ore în scopul determinării nivelului de oxalat, creatinină și glicolat (pentru pacienții cu funcție renală păstrată) și a oxalatului plasmatic (POx) care este indicat a fi determinat când RFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. De asemenea, dacă rezultatul testării genetice este neconcluziv, se recomandă determinarea activității enzimatice AGT.

Indicatorul biochimic al HP1 este reprezentat de nivelul persistent crescut și semnificativ de oxalat urinar (UOx) > 0,5 mmol/1,73 m<sup>2</sup> pe zi, în absența cauzelor secundare de hiperoxalurie. Valori ale oxalatului urinar > 0,7 mmol/1,73 m<sup>2</sup> pe zi indică cel mai probabil o cauză metabolică, iar o excreție de oxalat foarte crescută, de >1 mmol/1,73 m<sup>2</sup> pe zi este frecvent asociată cu hiperoxaluria secundară, datorată fie bolii Crohn, altor boli intestinale cronice, sindromului de intestin scurt, insuficienței pancreatice secundare fibrozei chistice, etc. Valorile care se încadrează între 0,5 și 0,7 nu pot exclude diagnosticul de HP.

În condițiile existenței unei suspiciuni clinice, ca de ex. litiaza recurentă, vârsta fragedă de debut a simptomelor, nivelul de >200 cristale de oxalat de calciu monohidrat/mm<sup>3</sup> sunt recomandate investigații specifice.

La copii, raportul oxalat/creatinină poate fi determinat utilizând probe aleatorii de urină, dar raportul scade rapid la începutul vieții și este influențat de prematuritate și nutriție; astfel, interpretarea necesită un interval de referință legat de vârstă. Pentru confirmarea hiperoxaluriei la toate vârstele se recomandă colectarea de urină timp de 24 de ore corelată cu suprafața corpului. O excreție crescută de glicolat în urină sugerează HP1, dar această determinare are o sensibilitate și o specificitate diagnostică scăzută. Nivelul crescut de glicolat în urină a fost raportat la două treimi dintre pacienții cu HP1 și poate crește ca urmare a aportului alimentar.

Determinarea nivelului plasmatic de oxalat (POx) în condițiile în care funcția renală este normală nu confirmă diagnosticul de HP1. POx va crește pe măsură ce RFG scade și nu există o limită clară pentru a distinge pacienții cu HP de cei cu insuficiență renală din orice altă cauză, deși valorile >100 μmol/L sunt mai probabil să se datoreze HP.

Determinarea nivelului de glicolatul plasmatic poate fi de asemenea util la unii pacienți.

Prezența cristalelor de oxalat într-o biopsie renală aduce un sprijin suplimentar în conturarea diagnosticului de HP1, sugerând prezența unei tulburări metabolice.

Testul diagnostic considerat a fi standard de aur cu o sensibilitate >95% este măsurarea catalitică a AGT și imunoreactivității pe o biopsie hepatică. Rezultatele fals negative sunt posibile, deși apare rar, la pacienții cu mutația p.Gly170Arg la care activitatea catalitică este păstrată, dar enzima este nefuncțională in vivo din cauza localizării „greșite”, intracelulare. Disponibilitatea testelor genetice a crescut prin utilizarea analizei ADN pentru diagnostic. Există însă, unele cazuri în care nu se găsește nicio mutație în gena AGXT. Prin urmare, prezența activității catalitice a AGT este necesară pentru a exclude complet PH1.

Analiza genetică suplimentară a genelor GRHPR și HOGA1 implicate în apariția tipului 2 și respectiv 3 de HP poate fi efectuată pentru a confirma/exclude aceste tipuri de boală, care pot avea un tablou clinic similar. Ori de câte ori mutațiile cauzatoare sunt cunoscute, analiza ADN-ului este metoda de alegere pentru testarea și diagnosticarea prenatală la alți membri ai familiei.

Ultrasonografia renală poate evidenția calculii și/sau nefrocalcinoza medulară sau difuză. Pacienții cu boală renală stadiu terminal cauzată de HP1 pot avea nefrocalcinoză corticală difuză, care poate fi greu de distins de imaginea ecografică comună a unui „rinichi în stadiu terminal” (Tabelul 1).

Diferite aspecte privind afectarea multisistemică la pacienții cu PH1 și boală renală sunt prezentate în tabelul următor:

**Table 1.** Organ involvement in PH patients with renal failure<sup>a</sup>

| Organ                   | Symptoms                                                                                                   | Diagnosis                                                                                                                                                   |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kidney <sup>b</sup>     | Stones, medullary or diffuse nephrocalcinosis, cortical nephrocalcinosis                                   | US<br>CT (cortical nephrocalcinosis may be missed on US)                                                                                                    |
| Bone <sup>c</sup>       | Fractures, bone pain, growth retardation                                                                   | X-ray: dense or lucent metaphyseal bands at the growth cartilage plate, vertebral condensations, osteopenia, epiphyseal nuclei (target-like) knee epiphyses |
| Eye <sup>c</sup>        | Disturbed vision, specific brown coloured retinal deposits                                                 | Fundoscopy                                                                                                                                                  |
| Arteries <sup>d</sup>   | Media calcifications                                                                                       | US, CT                                                                                                                                                      |
| Myocardium <sup>d</sup> | Cardiac failure, arrhythmia, heart block, left ventricular hypertrophy, systolic and diastolic dysfunction | ECG, echocardiography                                                                                                                                       |
| Thyroid <sup>d</sup>    | Hypothyroidism                                                                                             | CT: calcifications<br>US<br>Thyroid function tests                                                                                                          |
| Skin <sup>e</sup>       | (Painful) skin nodules, skin necrosis, gangrene, calciphylaxis-like skin lesions, pruritus                 | Skin biopsy                                                                                                                                                 |
| Nerves <sup>e</sup>     | Ischaemic neuropathy                                                                                       | Clinical assessment                                                                                                                                         |
| Muscle <sup>e</sup>     | Myopathy by CaOx deposition                                                                                | Biopsy, CT                                                                                                                                                  |
| Bowel <sup>e</sup>      | Prolonged oxalosis: depositions of CaOx in the intestinal wall                                             | CT                                                                                                                                                          |
| Joints <sup>e</sup>     | Arthritis (late sign)                                                                                      | X-ray, CT                                                                                                                                                   |

<sup>a</sup>CT, computed tomography.

<sup>b</sup>Always involved.

<sup>c</sup>Frequently involved.

<sup>d</sup>Often involved.

<sup>e</sup>Less often involved.

Tabel 1, Nephrol Dial Transplant (2012) 27: 1729–1736 doi: 10.1093/ndt/gfs078

Măsurători regulate a nivelului de oxalat plasmatic și monitorizarea afectării oculare prin utilizarea fundoscopiei sunt indicate la pacienții cu HP care prezintă RFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pentru pacienții cu RFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> este recomandată atât evaluarea afectării cardiace prin utilizarea ecocardiografiei, cât și posibila interesare osoasă, prin utilizarea radiografiei. Pentru evaluarea nivelului de calcificare cardiacă și viscerală la pacienții cu oxaloză sistemică este indicată folosirea ultrasonografiei și tomografiei computerizate.

Tratamentul hiperoxaluriei primare este foarte dificil, supravegherea clinică atentă fiind absolut necesară.

Se recomandă aportul crescut de lichide, cel puțin 3 L/m<sup>2</sup>/ 24 h.

La sugari și copii mici, adesea este necesară hrănirea prin utilizarea sondei nazo-gastrice sau a tubului de gastrostomă. O atenție deosebită trebuie acordată în situațiile în care există pierderi de lichide (diaree, vărsături și febră) sau hidratare orală este limitată (operație) sau aportul de lichide se administrează intravenos dacă este necesar.



Administrarea piridoxinei, la pacienții care au fost diagnosticați cu HP1 este utilizată în scopul de a reduce excreția urinară de oxalat. Nu se cunoaște baza metabolică a răspunsului la piridoxină. Doza inițială de vitamina B6 recomandată este de 5 mg/kg/zi, dar nu trebuie să depășească 20 mg/kg/zi. Tratamentul presupune creșterea progresivă a dozelor cu 5 mg/kg până la un maxim de 20 mg/kg pe zi. Întrucât nu toți pacienții cu HP1 răspund la administrarea de vitamina B6, se recomandă testarea inițială. În cazul în care se obțin rezultate cu această terapie, ea este recomandată a fi utilizată până la efectuarea transplantului hepatic. Răspunsul la terapia cu vitamina B6 a fost definit printr-o scădere >30% a oxalatului urinar după o perioadă de testare de minim 3 luni la doza maximă. Absorbția piridoxinei este variabilă între pacienți și evaluarea nivelurilor plasmatice poate fi utilă, deși nivelurile terapeutice nu sunt clar definite. Efectele secundare sunt rareori observate.

Administrarea suplimentelor de citrat, magneziu și fosfor scade cristalizarea urinară a oxalatului.

Se recomandă evitarea aportului crescut de alimente bogate în oxalat, de exemplu spanac, cașuni, alune, etc. Însă această restricție are o recomandare limitată întrucât principala sursă de oxalat este endogenă iar absorbția intestinală a oxalatului este mai scăzută la pacienții cu PH1 comparativ cu persoanele sănătoase.

Aportul de calciu nu trebuie restricționat, în caz contrar constatându-se creșterea absorbției intestinale a calciului.

O dietă cu conținut ridicat de fosfat pare să reducă frecvența incidenței colicilor renale, dar excreția de oxalat este neafectată. Excesul de vitamine C și D trebuie evitat.

Nu sunt recomandate intervențiile chirurgicale la pacienții cu HP1 care prezintă calculi urinari fără complicații asociate, cu excepția cazurilor în care există obstrucție, infecție sau urolitiază multiplă.

În cazuri severe de boală, sunt necesare proceduri terapeutice de tip substitutiv, dializa renală și transplantul hepatic. Transplantul segmentar de ficat pentru corectarea deficitului enzimatic asociat transplantului de rinichi a avut succes, fiind utilizat la pacienții cu hiperoxalurie ereditară.

Prin urmare, la momentul actual, nu există nici un tratament medicamentos satisfăcător pentru PH1.

### **Hiperoxaluria primară tipul II**

Hiperoxaluria primară tipul II este determinată de o anomalie a enzimei glyoxylat/hidroxypiruvat reductază, a cărei genă este localizată pe cromozomul 9. Anomalia acestei enzime conduce la hiperoxalurie și acidurie hiperglicerică, cu afectarea tardivă a funcției renale dar și la o interesare mai redusă a organelor extrarenale. Aproximativ 10% dintre pacienții cu HP prezintă tipul II.

### **Hiperoxaluria primară tipul III**

Hiperoxaluria primară tipul III apare în 10% cazuri de HP. Defectul genetic din HP3 a fost localizat la gena HOGA1 localizată pe cromozomul 9 care codifică 4-hidroxi 2-oxoglutarat aldolaza mitocondrială. Această enzimă descompune 4-hidroxi 2-oxoglutaratul în piruvat și glioxalat care la rândul său este transformat în oxalat.

### **3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI PRIVIND ATRIBUIREA STATUTULUI DE ORFAN PENTRU MEDICAMENTUL LUMASIRANUM**

Conform RCP Oxlumo, Lumasiran este un acid ribonucleic dublu catenar interferent mic (siARN) care reduce nivelul glicoloxidazei (GO) având ca țintă acidul ribonucleic mesager (mARN) pentru gena hidroxiaacid oxidazei 1 (HAO1) din hepatocite prin intermediul interferenței ARN-ului. Nivelurile scăzute de enzimă GO reduc cantitatea de glicolat disponibilă, un substrat pentru producția de oxalat. Rezultatul este reducerea concentrațiilor de oxalat din urină și din plasmă, cauza subiacentă a manifestării bolii la pacienții cu HP1. Întrucât enzima GO se află în amonte față de enzima alanină: glicoxilaminotransferază (AGT) deficitară, care cauzează HP1, mecanismul de acțiune al lumasiran este independent de mutația subiacentă a genei AGXT.

Medicamentul lumasiran este în prezent încadrat ca orfan, statutul fiind menținut până la data de 23 noiembrie 2030. Comitetul pentru produse orfane din cadrul Agenției Europene a Medicamentului a avizat favorabil încadrarea ca orfan a medicamentului lumasiran în anul 2016. Motivele care au stat la baza acestei desemnări au fost:

- intenția de a trata hiperoxaluria primară cu un medicament care conține acid ribonucleic dublu catenar interferent mic îndreptat împotriva ARNm de hidroxiaacid oxidază 1 și legat covalent la un ligand care conține trei reziduuri de N-acetilgalactozamină a fost considerată justificată pe baza rezultatelor preclinice obținute prin utilizarea modelelor valide de boală in vivo care au arătat că produsul poate reduce dereglarea niveluri urinare de oxalat;
- afecțiunea este debilitantă cronic din cauza nefrolitiazelor recurente și a nefrocalcinozei progresive care duc la afectare renală, fiind amenințătoare pentru viață. Majoritatea pacienților dezvoltă boală renală în stadiu terminal în decada a 3-a până la a 5-a de viață;
- aproximativ 0,05 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană, la momentul depunerii cererii ar fi afectate de hiperoxaluria primară;
- sponsorul a stabilit că nu există o metodă satisfăcătoare de tratament care să fi fost autorizată în Uniunea Europeană pentru pacienții afectați de hiperoxaluria primară.

În vederea menținerii încadrării ca medicament orfan la momentul acordării autorizației de punere pe piață, Comitetul pentru produse orfane a efectuat la data de 19 octombrie 2020 reevaluarea dovezilor existente pentru lumasiran cu indicația de hiperoxalurie primară. În raportul publicat pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului sunt menționate următoarele aspecte:

#### **1. Afecțiunea este cronic debilitantă și pune viața în pericol**

Nu au existat modificări ale evoluției afecțiunii debilitante cronice sau ale impactului vital aferent HP tipul 1, conform datelor înregistrate în perioada 2016-2020. De asemenea, în această perioadă nu au fost aprobate terapii noi. Hiperoxaluria primară afectează pacienții de toate vârstele, însă gravitatea bolii și complicațiile care apar și pun viața în pericol, respectiv boala renală în stadiu terminal și oxaloza sistemică afectează adesea copiii cu vârsta sub 18 ani, în pofida aplicării standardului actual de îngrijire. Aproximativ un sfert din toate cazurile de hiperoxalurie primară tipul 1 se manifestă ca formă severă a bolii infantile asociind un risc de deces de 5 ori mai mare comparativ cu persoanele la care boala debutează tardiv. Aproximativ o treime dintre pacienții cu HP1 prezintă litiază renală



recurentă în timpul copilăriei sau la vârsta adultă timpurie, care necesită proceduri urologice și spitalizări cu un impact nefavorabil asupra calității vieții.

## **2. Numărul de persoane afectate sau care asociază un risc crescut de a dezvolta boala**

Sponsorul a efectuat și a prezentat un nou calcul al prevalenței hiperoxaluriei primare. Sursele informative pe care s-a bazat sponsorul pentru a estima prevalența bolii și frecvența acesteia au fost reprezentate de: Orphanet, 2013, van der Hoeven et al, 2012, van Woerden et al, 2003, Cochat et. al, 1995, Hoppe et al, 2005, Cochat et. al, 1995, Kopp and Leumann 1995, van Woerden et al, 2003, Cochat et. al, 1995, Kopp and Leumann 1995, Harambat et al, 2010 and Milliner, 2005.

Rezultatele obținute au evidențiat că prevalența hiperoxaluriei primare precum și a tipului 1 de boală au rămas neschimbate de la acordarea statutului de orfan pentru medicamentul Oxlumo, în anul 2016.

Conform datelor din literatura de specialitate, hiperoxaluria primară afectează maxim 0.05 din 10,000 de persoane din Uniunea Europeană, iar tipul 1 al acestei boli, afectează 0.04 din 10,000 de persoane din Uniunea Europeană. Această estimare a fost considerată acceptabilă de către Comitetul pentru produse medicamentoase orfane, având în vedere existența datelor limitate sau absența acestora privind prevalența bolii.

## **3. Metodele existente**

La data reevaluării medicamentului lumasiran, nu existau terapii aprobate pentru hiperoxaluria primară (HP). Întrucât HP este o boală heterogenă, managementul este ghidat de stadiul bolii și de complicațiile asociate. Obiectivele tratamentului în HP sunt: reducerea nivelurilor de oxalat urinar și plasmatic, care cauzează direct manifestările renale și extrarenale ale acestei boli.

Consortiul European de Hiperoxalurie (OxalEurope) a fost înființat în anul 2008 pentru a reuni clinicieni și oameni de știință europeni cu intenția de a oferi recomandări diagnostice și terapeutice pentru pacienții cu HP. Unele abordări standard pentru managementul bolii includ hiperhidratarea și inhibitorii de cristalizare, utilizarea piridoxinei, utilizarea dializei și eventual transplantul de rinichi.

## **4. Beneficiul semnificativ**

În această situație, beneficiul semnificativ nu a putut fi estimat.

Pe baza acestor aspecte, Comitetul pentru produse orfane din cadrul Agenției Europene a Medicamentului, a recomandat menținerea desemnării ca orfan pentru DCI Lumasiranum cu indicația menționată la punctul 1.9.

## **4. ASPECTE DIN EVALUĂRILE INTERNAȚIONALE DIN FRANȚA ȘI GERMANIA PRIVIND RAMBURSAREA TERAPIEI CU OXLUMO**

**4.1. HAS:** Raportul de evaluare a tehnologiei medicale Oxlumo a fost publicat la data de 21.04.2021 pe site-ul instituției franceze implicată în rambursarea terapiilor. În opinia Comisiei pentru Transparență, beneficiul terapeutic adus de lumasiran este important, fiind justificată rambursarea propusă de 65% prin sistemul asigurărilor de sănătate din Franța. Conform raportului publicat, niciun medicament nu a fost autorizat pentru tratamentul HP1, iar terapiile medicamentoase considerate comparator pentru Oxlumo au un regim de utilizare off-label, ele fiind recomandate, pe lângă hiperhidratare, pentru prevenirea insuficienței renale. Acestea sunt reprezentate de:

- inhibitori de cristalizare (citrat de potasiu sau de sodiu): în cazul pacienților care prezintă o funcție renală în limite normale, se recomandă administrarea citratului de potasiu, iar în caz de afectare a funcției renale, se recomandă administrarea de citrat de sodiu, care trebuie adaptată în funcție de rata de filtrare glomerulară și de nivelul potasiului plasmatic.

- piridoxina (vitamina B6): administrată pentru a obține o reducere a excreției urinare de oxalat și recomandată pentru pacienții pentru care a fost obținut un răspuns terapeutic (cu mutații specifice ale genei AGXT).

Comparatorii non-medicamentoși utilizați în HP1, identificați de către Comisia pentru Transparență sunt:

- hiperhidratarea recomandată pentru a crește solubilitatea oxalatului de calciu în urină. Această metodă este aplicată, în special la sugari și copii mici, pacienți care cel mai adesea necesită utilizarea unei sonde nazogastrice sau gastrostomie pentru a fi asigurată o hidratare adecvată.

- transplantul combinat de ficat-rinichi (simultan sau secvențial), aplicabil în funcție de afecțiunile pacientului și de stadiul funcției renale (insuficiență renală moderată până la terminală). În pofida eficacității, această procedură invazivă prezintă un risc operator substanțial și expune pacienții la imunosupresie pe tot parcursul vieții.

- dializa în anumite situații: - pentru forma infantilă severă pentru care este recomandat transplantul de organ

- în timpul și după transplantul de organe la pacienții cu oxaloză sistemică și/sau cu debit insuficient de urină, la începutul perioadei post-transplant.

Beneficiul terapeutic important aferent medicamentului Oxlumo a fost acordat de către experții francezi ca urmare a analizei rezultatelor provenite din 3 studii clinice de fază III, multicentrice, care au avut drept obiective evaluarea eficacității și siguranței terapiei cu lumasiran la pacienții cu diagnostic de PH1: ILLUMINATE A, ILLUMINATE B și ILLUMINATE C. Primul studiu clinic, randomizat, a avut 2 brațe de tratament (lumasiran și placebo), iar terapia a fost administrată în regim dublu-orb. În acest studiu au fost înrolați 39 de pacienți (26 de pacienți au fost alocați pe brațul cu lumasiran, iar 13 pacienți au primit placebo). 38 de pacienți au finalizat studiul. Mediana vârstei pacienților alocați pe brațul placebo a fost de 17 ani (6 ani-60 ani), iar mediana vârstei pacienților de pe brațul cu lumasiran a fost de 18,7 ani (6 ani-47 ani).

Ultimele 2 studii clinice au avut un design deschis și 1 braț de tratament. La cel de-al doilea studiu clinic au participat 18 pacienți (3 pacienți cu  $G_c < 10$  kg, 12 pacienți cu  $G_c$  între 10 kg și  $< 20$  kg și 3 pacienți cu  $G_c \geq 20$  kg). Mediana vârstei pacienților înrolați a fost 51,4 luni (4,0 -74,0 luni).

Conform analizei efectuate de către Comisia pentru Transparență, rezultatele primului studiu clinic au evidențiat superioritatea lumasiranului după 6 luni de tratament în ceea ce privește reducerea oxaluriei și oxalemiei, comparativ cu placebo la pacienții cu HP1 cu vârsta de 6 ani sau peste care au prezentat o funcție renală relativ păstrată ( $GFR > 30$  ml/min/1,70 m<sup>2</sup>):

- oxalurie: diferență medie de -53,5% [-62,3; -44,8],  $p < 0,0001$ ;
- oxalemie: diferență medie de -39,5% [-50,1; -28,9],  $p < 0,0001$ .

Cel de-al doilea studiu clinic, care a înrolat pacienții cu vârsta mai mică de 6 ani, diagnosticați cu HP1 și cu funcție renală păstrată ( $GFR > 45$  ml/min/1,70 m<sup>2</sup>) a confirmat eficacitatea terapiei cu lumasiran:

- oxalurie (înainte/după tratamentul cu lumasiran): reducere medie de 71,7% [-77,5; -66,4];
- oxalemie (înainte/după tratamentul cu lumasiran): reducere medie de 31,7% [-39,5; -23,9].

Având în vedere următoarele aspecte:

- imaturitatea datelor obținute la pacienții cu HP1 cu insuficiență renală avansată (cu sau fără dializă),

- absența datelor privind criteriile clinice relevante în această boală (litiază renală, degradarea funcției renale, manifestări clinice în stadiul de oxaloză sistemică),
- absența unor date robuste privind calitatea vieții,
- incertitudini cu privire la toleranța pe termen lung, în special cu privire la apariția anticorpilor anti-lumasiran,

Comisia pentru Transparență a decis că beneficiul terapeutic suplimentar adus de lumasiran este moderat.

**4. 2. NICE:** Pe site-ul institutului din Regatul Unit, nu este publicat raportul de evaluare a medicamentului Oxlumo.

**4.3. SMC-** Pe site-ul institutului scoțian care reglementează activitatea de evaluare a tehnologiilor medicale, nu este publicat raportul de evaluare a medicamentului Oxlumo.

**4.4. IQWiG -** Pe site-ul instituției care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Germania, respectiv Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, este publicat raportul de evaluare a medicamentului lumasiran, datat 25 martie 2021. În acest document este menționat că medicamentul lumasiran este orfan, iar beneficiul suplimentar al unui medicament orfan este considerat a fi dovedit prin aprobarea Autorizației de punere pe piață, conform Secțiunii 35a, paragraful 1, clauza 11/V din Codul social. Amploarea beneficiului suplimentar al terapiei cu lumasiran va fi stabilită de către Comitetul Federal Comun.

**4.5. G-BA-** Pe site-ul Comitetul Federal Comun German este publicată rezoluția privind rambursarea terapiei cu lumasiran, datată 1 iulie 2021. În raport sunt prezentate rezultatele studiilor clinice ILLUMINATE A și ILLUMINATE B, alături de numărul pacienților eligibili estimați precum și costul terapiei cu lumasiran. Beneficiul suplimentar adus de terapia cu lumasiran este necuantificabil, în opinia experților germani.

## **5. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI LUMASIRANUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE**

Conform documentației depuse de către solicitant, medicamentul cu DCI Lumasiranum este rambursat în 5 state membre UE, cu un nivel de rambursare de 100%. Acestea sunt: Grecia, Slovacia Germania, Franța și Austria.

## **6. PUNCTAJ**

| criteriu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Nr. de puncte |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE și care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune sau DCIuri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</b> | 70            |
| <b>2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</b><br><b>a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |               |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</b><br><b>b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</b><br><b>c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</b><br><b>d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.</b> | 0                   |
| <b>Total punctaj</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>70 de puncte</b> |

## 7. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu **DCI Lumasiranum** indicat pentru *tratamentul hiperoxaluriei primare tip 1 (HP1) la toate categoriile de vârstă* întrunește condițiile **includerii condiționate** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

## 8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Lumasiranum și indicația: „*tratamentul hiperoxaluriei primare tip 1 (HP1) la toate categoriile de vârstă*„.

Raport finalizat la data de: 27.12.2021

**Director DETM**

**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**