

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 325 cod (A16AX18): DCI LUMASIRANUM

Introducere

Scopul actualului protocol este de a prezenta indicația terapeutică a Lumasiranului la pacienții cu hiperoxalurie primară tip 1 din România, precum și etapele necesare pentru inițierea, ajustarea, monitorizarea și oprirea tratamentului.

HIPOEROXALURIA PRIMARĂ (HP) este o boală genetică rară, cronică debilitantă. HP este cauzată de anomalii sau defecte ale unor enzime hepatice specifice, care determină producția exagerată de oxalat. Astfel, singura strategie de prevenție primară este de a reduce producția hepatică de oxalat. Oxalatul nu poate fi metabolizat și este excretat în principal de către rinichi. Excreția urinară excesivă de oxalat provoacă urolitiază recurentă, nefrocalcinoză, insuficiență renală acută, infecții de tract urinar, insuficiență renală progresivă. Odată cu declinul ratei de filtrare glomerulară pacienții dezvoltă **oxaloză sistemică**, afecțiune multiorganică care se asociază cu morbiditate și mortalitate semnificative. Oxaloza sistemică rezultă din depozitarea sistemică a cristalelor de oxalat de calciu, care nu mai pot fi excrete de rinichii bolnavi, la nivelul altor organe precum ochi, inimă, vasele de sânge, măduva osoasă, nervi periferici, tiroidă, articulații și oase. Manifestările clinice ale hiperoxaluriei primare sunt heterogene în funcție de vârsta debutului bolii, tipul de prezentare, severitatea hiperoxaluriei, rata de progresie a insuficienței renale. Astfel, prezentarea clinică variază de la nefrocalcinoză infantilă, incapacitatea de creștere și de a lua în greutate, insuficiență renală, în cazul copiilor, la litiază recurentă sau boală renală cronică în stadiul final în cazul adulților. Formele infantile și cele apărute în copilărie sunt cele mai severe forme ale acestei afecțiuni. Conform datelor din literatură de specialitate, au fost identificate 3 tipuri ale acestei boli: hiperoxaluria primară de tip 1, tip 2 și tip 3, clasificarea efectuându-se în funcție de enzima hepatică deficicientă. Întrucât hiperoxaluria primară este cauzată de un defect enzimatic hepatic, tratamentul curativ poate fi reprezentat de transplantul dublu hepato-renal, cu riscurile asociate.

HIPOEROXALURIA PRIMARĂ de Tip 1 (HP1) este o boală genetică rară cu transmitere autozomal recesivă, determinată de existența unor **mutații în gena AGXT** localizată pe banda cromozomului 2q37.3 (status homozigot, heterozigot compus sau heterozigot simplu, boala fiind prezentă în aceste situații conform datelor din literatură de specialitate), care asociază **disfuncția enzimei hepatice peroxizomale, alanin-glyoxylataminotransferază (AGT)**. Hiperoxaluria primară de tip 1 este cel mai frecvent diagnosticată (70-80% dintre toate cazurile de HP), iar manifestările clinice sunt cele mai severe. Reducerea activității enzimei AGT sau absența acesteia determină imposibilitatea de transformare a glioxilatului în glicină, rezultând un exces de glioxilat care se transformă în oxalat. Hiperproducția hepatică de oxalat are drept rezultat formarea cristalelor de oxalat-monohidrat de calciu. Din cauza insolubilității oxalatului de calciu, se formează **calculi renali**, apare **nefrocalcinoza**, inflamație și fibroză renală, cu insuficiență renală progresivă. Reducerea funcției renale conduce la acumulare sistemică de oxalat de calciu, formarea de depozite extrarenale de oxalat, mai ales la nivelul cordului, pereților arteriali și venoși, oaselor, măduvei osoase, etc. Nefrolitiază și oxaloza sistemică se pot manifesta încă din timpul primului an de viață. Cei mai mulți pacienți prezintă colici renale sau hematurie între vârstele de 2 și 10 ani și insuficiență renală înaintea vârstei de 20 de ani. Această afecțiune este responsabilă pentru 1% dintre cazurile de insuficiență renală cronică terminală manifestată la copii din Europa. Datele din literatură 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 HP1.

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost –volum)

LUMASIRAN este indicat pentru **tratamentul hiperoxaluriei primare tip 1 (HP1) la toate categoriile de vârstă.**

II. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratament cu LUMASIRAN

II.1. Criterii de includere în tratament

1. Pacienți din toate categoriile de vârstă, diagnosticați cu hiperoxalurie primară tip 1 (HP1) care au semnat declarație de consimțământ informat pentru tratamentul cu Lumasiran.

Tabloul clinic și paraclinic al HP1

Hiperoxaluria primară de tip 1 trebuie suspectată în condițiile existenței următoarelor caracteristici clinice și paraclinice:

A. Caracteristici clinice și modificări imagistice :

- **Nefrolitiază recurentă.** Examinarea ultrasonografică renală evidențiază adesea mai mulți calculi radioopaci bilaterali (tomografia computerizată și radiografia reno-vezicală pot demonstra aspecte similare).
- **Nefrocalcinoza.** La copiii mai mari sau la adulți, cele mai afectate sunt regiunile cortico-medulare, în timp ce sugarii este mai probabil să prezinte nefrocalcinoză difuză, cu puțini calculi sau fără calculi observabili.
- **Copil cu un prim calcul renal.**
- **Copil mai mic de 12 luni cu insuficiență de dezvoltare și funcție renală alterată**
- **Boală cronică de rinichi sau insuficiență renală în stadiu terminal la orice vârstă, cu antecedente de calculi renali sau nefrocalcinoză**
- **Litiază renală cu calculi compuși exclusiv din oxalat-monohidrat de calciu**
- **Prezența cristalelor de oxalat în orice fluid sau țesut biologic**

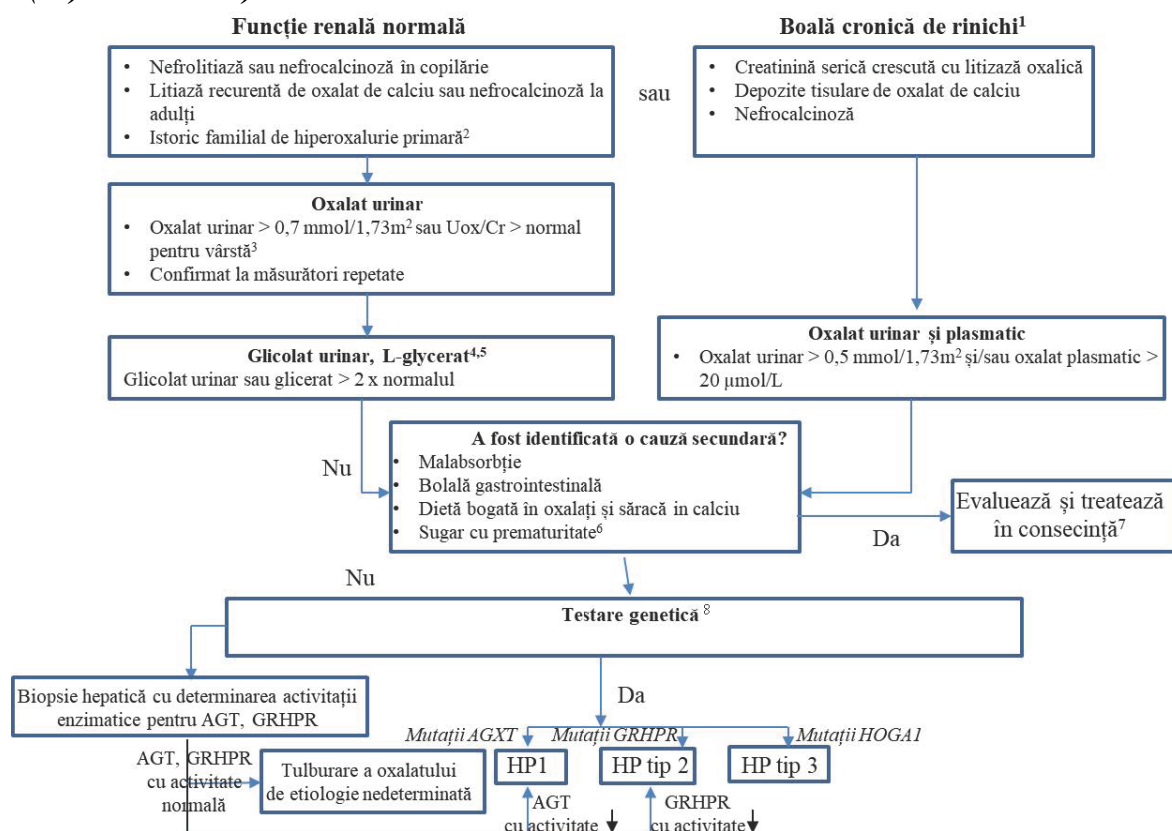
B. Modificări de laborator

- Excreție urinară crescută de oxalat în mod persistent $> 0,7 \text{ mmol/1,73 m}^2/\text{zi}$ sau peste intervalul/intervalele de referință legate de vârstă.
- Concentrație crescută de acid glicolic urinar (glicolat) : apare la aproximativ 75% dintre cazurile de HP1.
- Concentrație plasmatică crescută de oxalat. Persoanele cu HP1 și funcție renală normală au de obicei valori normale sau ușor crescute. Valorile substanțial crescute devin regulă atunci când rata de filtrare glomerulară este $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Concentrațiile de oxalat în plasmă $> 50 \text{ } \mu\text{mol/L}$ sunt foarte sugestive pentru HP1.

C. Testarea genetică

- Vine în sprijinul confirmării diagnosticului clinic prin identificarea mutațiilor genetice în **gena AGXT** localizată pe banda cromozomului 2q37.3 (status homozigot, heterozigot compus sau heterozigot simplu, boala fiind prezentă în aceste situații conform datelor din literatura de specialitate)

Algoritm de evaluare diagnostică al Hiperoxaluriei primare
(adaptat după Edvardsson VO et al. *Pediatr Nephrol* 2013; *Pediatr Nephrol*. 2013 Oct; 28(10): 1923–1942)



1. Boala cronică de rinichi este definită ca o rată de filtrare glomerulară mai mică de 50 ml/min/1,73 m² sau creatinina serică mai mare sau egală cu de două ori normalul pentru vârstă.

2. Ghidul nu abordează diagnosticul prenatal [121, 122].

3. Proporția oxalat-creatinină în urină la copiii sănătoși variază continuu în funcție de vârstă.

4. Măsurătorile de oxalat în urină și plasmă și glicolați în urină pentru teste de diagnostic trebuie obținute în timp ce pacientul nu primește suplimente de piridoxină sau vitamine.

5. Creșterea glicolatului în urină în prezența hiperoxaluriei este sugestivă, dar nu poate diagnostica hiperoxaluria primară de tip 1 (HP 1). Creșterea L-gliceratului în urină la un pacien cu hiperoxalurie sugerează HP de tip 2.

6. Raportul urinar oxalat-creatinină este mai mare la sugarii prematuri decât la sugarii la termen, mai ales atunci când primesc nutriție parenterală care conține aminoacizi. Raportul scade atunci când copiii prematuri primesc doar soluții de glucoză și electroliți.

7. Când se suspectează o cantitate foarte mare de oxalat sau un nivel scăzut de calciu alimentar ca fiind cauza hiperoxaluriei, dieta trebuie corectată și oxalatul din urină remăsurat pentru verificare.

8. În unele cazuri cu diagnostic clinic ferm de hiperoxalurie primară de tip 1 (HP 1), chiar dacă este găsită o singură mutație, este posibil ca mutații de reglare sau intronice profunde să fie cea doua mutație nedetectată. În astfel de cazuri, descoperirea unei singure mutații asociate bolii în contextul unui fenotip tipic susține diagnosticul clinic de HP.

II.2. Criterii de excludere

Criteriile de excludere se aplica anterior inițierii Lumasiranului.

1. Lipsa confirmării diagnosticului de HIPEROXALURIA PRIMARĂ de Tip 1 (HP1).
2. Contraindicații: hipersensibilitate severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

III.Tratamentul cu LUMASIRAN 189 mg/ml, soluție injectabilă

Lumasiran este un acid ribonucleic dublu catenar interferent (small-interferingRNA) care reduce nivelul glicolat-oxidazei (GO) având ca țintă acidul ribonucleic mesager (mRNA) pentru gena hidroxid-oxidazei 1 (HAO1) din hepatocite, prin intermediul interferenței ARN-ului. Nivelurile scăzute de enzimă GO reduc cantitatea de glioxilat disponibilă, un substrat pentru producția de oxalat. Rezultatul terapeutic este de reducere a 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 alanin-glioxilat-aminotransferază deficitară**, care cauzează HP1, mecanismul de acțiune al Lumasiran este independent de mutația subiacentă a genei AGXT.

1. Compoziția și forma farmaceutică

Fiecare ml de soluție conține Lumasiran sodic echivalent a 189 mg Lumasiran.

Fiecare flacon conține 94,5 mg Lumasiran.

Soluție pentru injecție subcutanată.

2. Posologie și mod de administrare

- **Doza recomandată constă în 3 doze de încărcare administrate o dată pe lună, urmate de doze de întreținere începând de la o lună după ultima doză de încărcare**, 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 trebuia administrată. Cantitatea totală (mg) împărțită la concentrație (189 mg/ml) = volumul total de medicament (ml) care trebuie injectat.

Greutate corporală	Doză de încărcare	Doză de întreținere (începe la)
sub 10 kg	6 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze	3 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze
între 10 kg și sub 20 kg	6 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze (luna 1, luna 2, luna 3 administrare)	6 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze începând de la luna 4 (luna 4, luna 5, luna 6 administrare)
20 kg și mai mult	3 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze (luna 1, luna 2, luna 3 administrare)	3 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze începând de la luna 4 (luna 4, luna 5, luna 6 administrare)

• Doză omisă

Dacă o doză este administrată cu întârziere sau omisă, tratamentul trebuie administrat cât mai curând posibil. Schema terapeutică cu administrare lunară sau trimestrială prescrisă trebuie reluată de la cea mai recentă doză administrată.

• Mod de administrare:

Doar pentru administrare subcutanată.

Acest medicament este furnizat sub formă de soluție gata de utilizare, într-un flacon unidoză.

- Volumul necesar de LUMASIRAN trebuie calculat pe baza dozei recomandate în funcție de greutate, așa cum este indicat în Tabelul 1.

- Dacă doza este mai mare de 0,5 ml (94,5 mg), este necesar mai mult de un flacon.
- Volumul maxim acceptabil pentru o singură injecție este de 1,5 ml. Dozele care depășesc 1,5 ml trebuie administrate sub formă de injecții multiple (doza totală împărțită în mod egal între
- seringi, fiecare injecție conținând aproximativ același volum) pentru a reduce la minimum disconfortul posibil la nivelul locului injectării, determinat de volumul injecției.

- **Perioada de tratament**

Tratament cronic. Tratamentul continuă la pacienții cu indicația terapeutică până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimțământului.

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

IV.1 Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii cu Lumasiran 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 moderată sau severă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) între 60 și < 90 ml/min/1,73 m²) sau moderată (RFG_e între 30 și 59 ml/min/1,73 m²). Sunt disponibile date clinice limitate de la pacienți cu insuficiență renală severă (RFG_e = 15- 29 ml/min/1,73 m²), boală renală în stadiu terminal (RFG_e < 15 ml/min/1,73 m²) 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.

IV.2 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

- Nu au fost efectuate studii clinice privind interacțiunile medicamentoase. Studiile in vitro indică faptul că Lumasiran nu este un substrat sau un inhibitor al enzimelor citocromului P450 (CYP). Nu este de așteptat ca Lumasiran să interfere cu enzimele CYP sau să moduleze activitatea transportorilor de medicamente.
- Utilizarea concomitentă a piridoxinei nu a influențat în mod semnificativ farmacodinamica sau farmacocinetica Lumasiran.

V. Reacții adverse

Reacția adversă raportată cel mai frecvent a fost reacția la locul injectării (32%).

Informațiile cu privire la reacțiile adverse asociate cu Lumasiran, care au fost obținute din studiile clinice, sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Reacțiile adverse sunt codificate ca termeni preferați (TP) în cadrul Clasificării pe aparate, sisteme și organe (ASO) Med DRA și sunt prezentate în funcție de frecvență. Frecvența reacțiilor adverse este exprimată conform următoarelor categorii: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 2: Reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări gastrointestinale	Dureri abdominale ^a	Foarte frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la nivelul locului de injectare ^b	Foarte frecvente

a Include dureri abdominale, dureri în regiunea superioară a abdomenului, dureri în regiunea inferioară a abdomenului, disconfort abdominal și sensibilitate abdominală.

b Includ reacții la nivelul locului de injectare : eritem, dureri, prurit, tumefiere , disconfort , modificare a culorii pielii, formare a unei mase la nivelul locului de injectare, indurație, erupție cutanată, echimoze, hematom și exfoliere la nivelul locului de injectare.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

În monitorizarea tratamentului cu LUMASIRAN se urmărește ameliorarea/reducerea ratei de deteriorare a tabloului clinic al bolii prin parametrii biochimici.

• Recomandări generale de monitorizare:

Tip de monitorizare	Modalitate	Periodicitate
Generală	Anamneză Examen clinic complet	Inițial și la fiecare reevaluare
Analize de laborator	Probe de sânge: - Creatinină, RFGe, acid uric, uree, ionogramă, AST, ALT, bilirubină totală - Hemogramă	În mod regulat, frecvența depinzând de stadiul BCR sau de situația clinică
	Examen de urină: sumar, sediment, proteinurie/24h, urocultură	La fiecare evaluare
	Oxalat urinar din urina colectată 24 h, sau în cazul copiilor raport urinar oxalat/creatinină din spot de urină	La inițierea tratamentului, ulterior la interval de 3 luni
	Alți biomarkeri serici și urinari în funcție de stadiul bolii	
Imagistică	Ecografie abdomino-pelvină	Inițial, la fiecare 6 luni și în caz de necesitate
	CT abdomino-pelvin nativ	Inițial, ulterior anual sau în caz de necesitate
	CT toracic pentru evaluarea calcificărilor cardiace, vasculare	Pentru pacienții cu RFGe < 30 ml/min/1.73m ² și ori de câte ori se consideră necesar
	Radiografii osoase	Pentru pacienții cu RFGe < 30 ml/min/1.73m ² și ori de câte ori se consideră necesar
	Ecografie cardiacă	Inițial, ulterior în caz de necesitate
Examinare	Evaluare urologica, cardiologică, hematologică,	Atunci când RFGe < 30

multidisciplinară	oftalmologică, endocrinologică, neurologică, etc în funcție de stadiul bolii și datele clinice.	ml/min/1.73m ² și ori de câte ori se consideră necesar
--------------------------	---	---

Abrevieri: RFGe- rată de filtrare glomerulară estimată; AST- aspartataminotransferaza; ALT- alanilaminotransferaza; BCR- boală cronică de rinichi; CT- tomografie computerizată

Se recomandă evaluarea INITIALA după primele 4 luni de tratament consecutiv, urmata de evaluarea PERIODICA la 6 luni.

- **Criterii de continuare a tratamentului**

1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament a pacientului
2. Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiții de siguranță
3. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță.

- **Criterii pentru intreruperea tratamentului**

Se recomandă intreruperea tratamentului cand raportul beneficiu clinic/risc este scazut, (riscul de continuare a tratamentului fiind crescut sau beneficiul terapeutic clinic redus) :

1. Lipsa de răspuns clinic și biochimic la tratament (**concentrația urinară de oxalat pe o perioadă de 24 de ore ajustată în funcție de suprafața corporală, RFGe, creatinina, albumina sau alti biomarkeri disponibili**)
2. Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
3. Toxicitate semnificativă
4. Decizia medicului
5. Decizia pacientului

VII. Prescriptori

Medicii din specialitățile nefrologie, nefrologie pediatrică, urologie, pediatrie și genetica medicală.”