Lumasiran para hiperoxaluria primaria tipo 1

Revisión evidencia de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) para el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM)

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ultrarrápido N°6

Fecha de realización: 28 de Junio de 2022

Fecha de última actualización: 28 de Junio de 2022

Ministerio de Salud
Argentina

CONCLUSIONES

La evidencia que sustenta la aprobación de comercialización de lumasiran (Oxlumo™) en pediátricos y adultos con hiperoxaluria primaria tipo 1 se basa en dos estudios de Fase III en centros pertenecientes a países del hemisferio norte. Estos estudios demostrarían que en personas con buen estado salud renal y sin oxalosis sistémica extrarrenal, lumasiran sumado al cuidado estándar reduciría el oxalato urinario y plasmático frente a placebo al corto plazo. Debido al escaso seguimiento, todavía no existen datos maduros sobre desenlaces importantes como la reducción de cálculos renales, de la falla renal y de la oxalosis. No se reportaron eventos adversos serios para lumasiran, y generalmente se informaron reacciones leves y transitorias en el lugar de la inyección.

Las agencias regulatorias relevadas han autorizado recientemente la comercialización, junto con la designación de medicamento huérfano, de lumasiran para reducir los niveles de oxalato en orina en pediátricos y adultos con hiperoxaluria primaria tipo 1. No se hallaron guías de práctica clínica actualizadas en Argentina y en el Mundo que mencionen la tecnología en la indicación evaluada. No se hallaron evaluaciones económicas publicadas, aunque el costo del fármaco es muy elevado.

GRUPO DE TRABAJO

Autor: Donato Manuel

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

El presente trabajo es un desarrollo ultrarrápido de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) en el Ministerio de Salud de la Nación, creada por Resolución N°623/2018, con el objetivo de colaborar con la evaluación del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y la toma de decisiones para las autorizaciones de importación que otorga el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM) en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), según lo dispuesto por el artículo 11° de la Disposición 4616/2019.

El INAME y el RAEM pertenecientes a la ANMAT de Argentina tienen como objetivo evaluar y autorizar las solicitudes de importación de medicamentos y de derivados de la planta de cannabis para pacientes individuales no autorizados aún para su comercialización, o autorizados y no disponibles en Argentina (Disposición 4616/2019 y Resolución 654/2021).

La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino. A diferencia de otros informes y recomendaciones de esta comisión, los informes ultrarrápidos no pasar por un proceso público colaborativo.

INTRODUCCIÓN

La hiperoxaluria primaria (HOP) es un desorden metabólico hereditario autosómico recesivo del metabolismo del glioxalato, que cursa con una producción excesiva de oxalato.[1] El oxalato es un ácido dicarboxílico que proviene principalmente del metabolismo endógeno y solo una pequeña parte de la dieta. La detoxificación del glioxalato se realiza mayormente por la alanin-glioxalato amino transferasa (AGT) en el peroxisoma del hepatocito humano, convirtiendo el glioxalato en glicina. En condiciones normales, sólo parte del glioxalato es transformado en oxalato por la lactato dehidrogenasa (LDH). El oxalato no se une a proteínas plasmáticas y no sufre metabolización, siendo excretado sin cambios por vía renal.[1,2] Se han descrito tres tipos de trastornos moleculares: el HOP tipo 1 (HOP-1), tipo 2 y tipo 3, donde la HOP-1 es causada por el déficit de la AGT que produce un incremento de glicolato y oxalato.[1]

La incidencia de HOP es difícil de estimar dado que en muchos casos son de diagnóstico tardío, generalmente luego de la recidiva de depósitos de oxalatos en el trasplante renal, o no son identificados. Algunos países europeos han estimado una prevalencia de 1 a 3 casos por millón de personas y una tasa de incidencia de 1 cada 100.000 nacidos vivos para esta región. No se han hallado información epidemiológica para Argentina pero está reconocida en el listado de enfermedades poco frecuentes de nuestro país (ORPHACODE 416).[1,3]

La presentación y evolución clínica de la HOP es muy variable, y no parece estar relacionada con las mutaciones genéticas o con el grado de actividad enzimática residual. Las formas más comunes, aparecen en torno a la segunda década de la vida, y en muchos pacientes se tratan como una litiasis recidivante pasando desapercibido el diagnóstico durante años. También hay presentaciones menos agresivas que se diagnostican en la edad adulta por la presencia de litiasis y/o nefrocalcinosis, que cursan con una supervivencia prolongada aún en diálisis o no llegan desarrollar enfermedad renal terminal. Sin embargo, las personas con diagnóstico de HOP-1 suelen tener las formas más graves, con un debut en los primeros meses de vida y una mortalidad precoz.[1,4] El riñón es el primer órgano afectado con agregados de oxalato cálcico en el espacio urinario y en el tejido renal, desarrollando una importante fibrosis intersticial e insuficiencia renal. Entre sus manifestaciones renales encontramos la nefrolitiasis recidivante, nefrocalcinosis, hematuria, infecciones urinarias e insuficiencia renal de rápida evolución; mientras que para las extrarrenales se incluyen los disturbios visuales, trastornos en la conducción cardíaca, isquemia vascular y ulceras cutáneas.[1]

Actualmente no existe una cura para esta enfermedad y su manejo se dirige a disminuir precozmente la saturación urinaria de oxalato cálcico, aumentando la ingesta de líquidos y empleando inhibidores urinarios de la cristalización. Entre sus estrategias se describen la hidratación forzada, inhibidores de la cristalización (citrato de potasio, ortofosfato y magnesio), dieta, probióticos, vitamina B6, cirugía de la litiasis y la hemodiálisis.[1,5] La Asociación Estadounidense de Nefrología ha publicado recientemente un consenso sobre los potenciales desenlaces que deben tener en cuenta los próximos estudios clínicos de tratamiento en HOP-1.[6] En orden de importancia concluye que los principales desenlaces son la reducción de la aparición de cálculos renales, de falla renal y de oxalosis; mientras que los desenlaces subrogados son la reducción en el empeoramiento de la función renal (pendiente de la tasa de filtración glomerular) y en el oxalato en orina y plasma.[6]

TECNOLOGÍA

Lumasiran (Oxlumo™) es un ARN pequeño de interferencia que se dirige al ARNm del gen de la hidroxiácido oxidasa 1 (HAO1; codifica la glicolato oxidasa). Lumasiran reduce los niveles de la enzima glicolato oxidasa en los hepatocitos a través de la interferencia del ARNm. Los niveles reducidos de la enzima reducen la cantidad de glioxilato disponible, un sustrato para la producción de oxalato, que es el metabolito asociado con las manifestaciones clínicas de HOP-1.[7,8] Se administra por vía subcutánea a dosis de carga para adultos de 3 mg/kg una vez al mes durante tres meses, y una dosis de mantenimiento 3 mg/kg una vez cada tres meses comenzando un mes después de la última dosis de carga. Para pediátricos la dosis de ajusta según el peso corporal, según si poseen menos de 10kg, entre 10 y 20kg, o más de 20kg.[8]

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (del inglés *Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicamentos (del inglés *European Medicine Agency*) en 2020 han autorizado la comercialización, y la designación de medicamento huérfano, de lumasiran para reducir los niveles de oxalato en orina en pediátricos y adultos con HOP-1.[7,9,10]

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar rápidamente los parámetros de eficacia, seguridad, costos y recomendaciones disponibles acerca del empleo de lumasiran para el tratamiento de personas con hiperoxaluria primaria de tipo 1.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos tales como PUBMED, LILACS, BRISA, COCHRANE, SCIELO, EMBASE, TRIPDATABASE como así también en sociedades científicas, agencias reguladoras, financiadores de salud y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, evaluación de tecnología sanitaria y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I. La fecha de búsqueda de información fue hasta el 28 de junio de 2022. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (lumasiran [Supplementary Concept] OR lumasiran[tiab] OR AD-65585[tiab] OR ALN-G01[tiab] OR ALN-65585[tiab] OR oxlumo[tiab])

EVIDENCIA CLÍNICA

Se hallaron un ECA de Fase III publicados, un estudio de seguimiento y un ensayo clínico abierto para lumasiran en personas con HOP-1. También se identificaron cinco estudios en curso sin resultados publicados.[11]

Mayores de seis años de edad

Garrelfs y cols. publicaron en 2021 un ECA multicéntrico de Fase III (estudio ILLUMINATE-A) con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de lumasiran, sumado al cuidado estándar, frente a placebo para personas mayores de seis años de edad con HOP-1.[12] Se aleatorizaron un total de 39 personas, donde 26 fueron asignados a lumasiran (3 mg/kg de inicio y mantenimiento según el esquema mencionado) y 13 a placebo, a un seguimiento de seis meses. Como criterio de inclusión los participantes debían tener diagnóstico de HOP-1 confirmado por análisis genético, tasa de filtrado glomerular esperada (TFGe) de al menos 30 ml/minuto/1,73 m^2 de superficie corporal, excreción de oxalato en orina de 24 horas de al menos 0,70 mmol/24 horas/1,73 m^2, y sin evidencia clínica de oxalosis sistémica extrarrenal. Para los asignados a lumasiran la mediana de edad fue de 16,5 años (6 a 47 años), una media de oxalato en plasma inicial por encima de los normal (14,8±7,6 µmol/litro) y excreción urinaria de oxalato en 24 horas inicial de 1,84 ± 0,60 mmol/24 horas/1,73 m^2, y donde la gran mayoría de los participantes tenían una TFGe desde medianamente decrecida a normal. Los participantes procedían de centros de Europa, América del Norte u Oriente Medio, el 85% de los pacientes tenían antecedentes de eventos de cálculos renales y el 54% de los mismos informaron antecedentes de nefrocalcinosis. Lumasiran demostró ser estadísticamente

superior a placebo para desenlaces priorizados, como el porcentaje de cambio global en la excreción de oxalato en orina de 24 horas (−53,5%; IC95%: −62,3 a −44,8; p<0,001), su el cambio absoluto (–0,98; IC95%: –1,18 a –0,77; p<0,001) y cambio porcentual en el nivel de oxalato plasmático (-39,5; IC95%: –50,1 a –28,9; p<0,001) a los seis meses respecto estado inicial para estos pacientes. No se reportaron eventos adversos serios para ningún grupo, aunque un paciente tratado por lumasiran discontinuó el tratamiento debido a fatiga y alteración de la atención, y generalmente se informaron reacciones leves y transitorias en el lugar de la inyección.

Hulton y cols. publicaron en 2021 los resultados de eficacia y seguridad a doce meses para el seguimiento del estudio de Garrelfs y cols. mencionado.[13] Se incluyeron al presente reporte los pacientes que iniciaron y continuaron con lumasiran (lumasiran/lumasiran; n=24) y los que iniciaron con placebo a pasaron a lumasiran (placebo/lumasiran; n=13). Para el grupo de lumasiran/lumasiran los desenlaces priorizados se mostraron consistentes con los resultados a seis meses, con un cambio porcentual en la excreción de oxalato en orina de 24 horas (66,9% para el mes 6 y 64,1% para el mes 12) y cambio porcentual en el nivel de oxalato plasmático (36,9% para el mes 6 y 35,0% para el mes 12). Para el grupo placebo/lumasiran los datos fueron consistentes con el estudio de Garrelfs y cols.[12] No se reportaron nuevos eventos adversos serios y discontinuaciones asignados al tratamiento, y se informaron eventos adversos moderados y transitorios como eritema, dolor, prurito e hinchazón en el sitio de la inyección.

Menores de seis años de edad

Sas y cols. publicaron en 2022 los resultados parciales de un ensayo clínico de Fase III multicéntrico, abierto y no controlado (ILLUMINATE-B) con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de lumasiran sumado al cuidado estándar para personas menores de seis años de edad con HOP-1.[14] Se incluyeron 18 participantes donde lumasiran fue administrado por el peso corporal según el esquema mencionado. Como criterio de inclusión los participantes debían tener diagnóstico genéticamente confirmado de HOP-1, una proporción de oxalato urinario a creatinina (UOx:Cr) normal, una TFGe de al menos 45 ml por minuto por 1,73 m2 de superficie corporal si eran mayores de 12 meses de edad o creatinina sérica normal si tenían menos de 12 meses de edad sin evidencia clínica de oxalosis sistémica extrarrenal. Todos los participantes completaron el período de análisis primario de 6 meses, donde la mediana de edad fue de 50,1 meses, solo tres tenían antecedentes de cálculos renales, 14 antecedentes de nefrocalcinosis y procedían de centros de Europa, América del Norte u Oriente Medio. Lumasiran mostró una reducción respecto al estado basal para cambio porcentual del UOx:Cr (72%, IC95%: −77,5 a −66,4) y su cambio absoluto (−0,49; IC95%: −0,52 a −0,46). También se observó que el 50 % de los pacientes (9/18) alcanzaron una UOx:Cr ≤1,5 veces el límite superior de la normalidad y una reducción porcentual media del oxalato plasmático del 31,7%. No se reportaron nuevos eventos adversos serios y discontinuaciones al tratamiento, los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento fueron reacciones leves y transitorias en el lugar de la inyección.

COSTOS

No se hallaron evaluaciones económicas publicadas para esta intervención. El precio de venta al público de lumasiran (Oxlumo™) en los Estados Unidos para cada jeringa con una concentración de 94,5 mg/0,5 mL es de USD 59.661,95.[15] Para un adulto de 80 kg, a una dosis inicial máxima de 3 mg/kg una vez al mes durante tres meses y una dosis de mantenimiento de 3 mg/kg cada tres meses, el costo del tratamiento para los primeros tres meses sería de USD 178.986 por mes y del mismo valor desde el cuarto mes y cada tres meses, siendo su costo anual de USD 1.073.916. Mientras que para un niño de 15 kg, a una dosis inicial máxima de 6 mg/kg una vez al mes durante tres meses y una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada tres meses, el costo del tratamiento para los primeros tres meses sería de USD 59.661,95 por mes y del mismo valor desde el cuarto mes y cada tres meses, siendo su costo anual de USD 357.972.[8,15]

RECOMENDACIONES

No se hallaron guías de práctica clínica actualizadas en Argentina y en el Mundo que mencionen la tecnología en la indicación evaluada.

El Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (del inglés, *National Institute for Health and Care Excellence*) de Reino Unido y la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (del inglés, *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health*) se encuentran evaluando el tratamiento para la indicación mencionada en estos momentos.[16,17]

REFERENCIAS

1. Lorenzo Sellarés V, Torres Ramírez A, Salido Ruiz E. Hiperoxaluria primaria. *Nefrol Al Día*. Published online 2021. Accessed June 27, 2022. https://www.nefrologiaaldia.org/95

2. Cochat P, Rumsby G. Primary Hyperoxaluria. Ingelfinger JR, ed. *N Engl J Med*. 2013;369(7):649-658. doi:10.1056/NEJMra1301564

3. Ministerio de Salud de la Nación. Listado de enfermedades poco frecuentes en Argentina. Published 2022. Accessed June 27, 2022. https://www.argentina.gob.ar/salud/pocofrecuentes/listado

4. van Woerden CS, Groothoff JW, Wijburg FA, et al. Primary Hyperoxaluria Remains Undiagnosed in Patients with Hyperoxaluria and Recurrent Urolithiasis. *Clin Chem*. 2007;53(8):1553-1555. doi:10.1373/clinchem.2007.090688

5. Hoppe B, Latta K, von Schnakenburg C, Kemper MJ. Primary Hyperoxaluria – The German Experience. *Am J Nephrol*. 2005;25(3):276-281. doi:10.1159/000086358

6. Milliner DS, McGregor TL, Thompson A, et al. End Points for Clinical Trials in Primary Hyperoxaluria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(7):1056-1065. doi:10.2215/CJN.13821119

7. Scott LJ, Keam SJ. Lumasiran: First Approval. *Drugs*. 2021;81(2):277-282. doi:10.1007/s40265-020-01463-0

8. IBM Micromedex solutions. Lumasiran. Published 2022. Accessed June 28, 2022. www.micromedexsolutions.com

9. U.S Food and Drug Administration (FDA). Lumasiran. Published 2022. Accessed June 28, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214103lbl.pdf

10. European Medicine Agency (EMA). Lumasiran. Published 2020. Accessed June 28, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/oxlumo

11. ClinicalTrial.gob. Lumasiran. Published 2022. Accessed June 27, 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=lumasiran&cntry=&state=&city=&dist

12. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1216-1226. doi:10.1056/NEJMoa2021712

13. Hulton SA, Groothoff JW, Frishberg Y, et al. Randomized Clinical Trial on the Long-Term Efficacy and Safety of Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1. *Kidney Int Rep*. 2022;7(3):494-506. doi:10.1016/j.ekir.2021.12.001

14. Sas DJ, Magen D, Hayes W, et al. Phase 3 trial of lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: A new RNAi therapeutic in infants and young children. *Genet Med*. 2022;24(3):654-662. doi:10.1016/j.gim.2021.10.024

15. Drugs.com. Oxlumo prices. Published 2022. Accessed June 28, 2022. https://www.drugs.com/price-guide/oxlumo

16. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Lumasiran. Published 2022. Accessed June 28, 2022. https://www.cadth.ca/lumasiran

17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lumasiran for treating primary hyperoxaluria type 1 [ID3765]. Published 2022. Accessed June 28, 2022. https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10660

primero la gente

argentina.gob.ar/salud