Первичная гипероксалурия тип 1: обоснование необходимости патогенетической терапии у детей

Л.С. Приходина, А.Н. Цыгин, С.И. Куцев

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей МЗ РФ
Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова

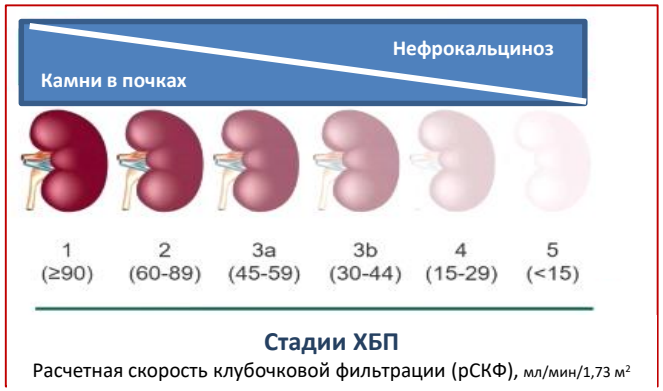
Экспертный Совет Фонда «Круг Добра»

г. Москва

24 июня 2021 г.

Информация о предлагаемом к включению заболевании

Первичная гипероксалурия, тип 1: **редкое** аутосомно-рецессивное моногенное **наследственное** заболевание, обусловленное **генетическим дефектом в печени**, проявляющееся **нефролитиазом**, снижением функций почек с развитием **системного оксалоза и прогрессированием в хроническую болезнь почек (ХБП) 5 стадии с жизненной необходимостью трансплантации печени ± почки.**



- Заболеваемость: ~ 1-2 : 10 000 000 в год
- Распространенность: ~ 1-3 : 1 000 000
- ХБП-5: ~ у 75% детей

В РФ: ~ 30 детей (2021 г)

Заболевание входит в Перечень редких (орфанных) заболеваний МЗ РФ (31.05.2021)

Код МКБ-10: N20. Камни почки и мочеточника.
Категория МКБ-10: Болезни мочеполовой системы (N00-N99)
ORPHA: 416 **OMIM: #** 259900

Cochat P. *Pediatr Nephrol* 2012
Cochat P, Rumsby G. *N Engl J Med* 2013
Drawz P. *Ann Intern Med* 2015
Hoppe B. et al. *Cur Opin Pediatr* 2019
https://minzdrav.gov.ru/documents/9641-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy
https://www.orpha.net https://omim.org/entry/259900

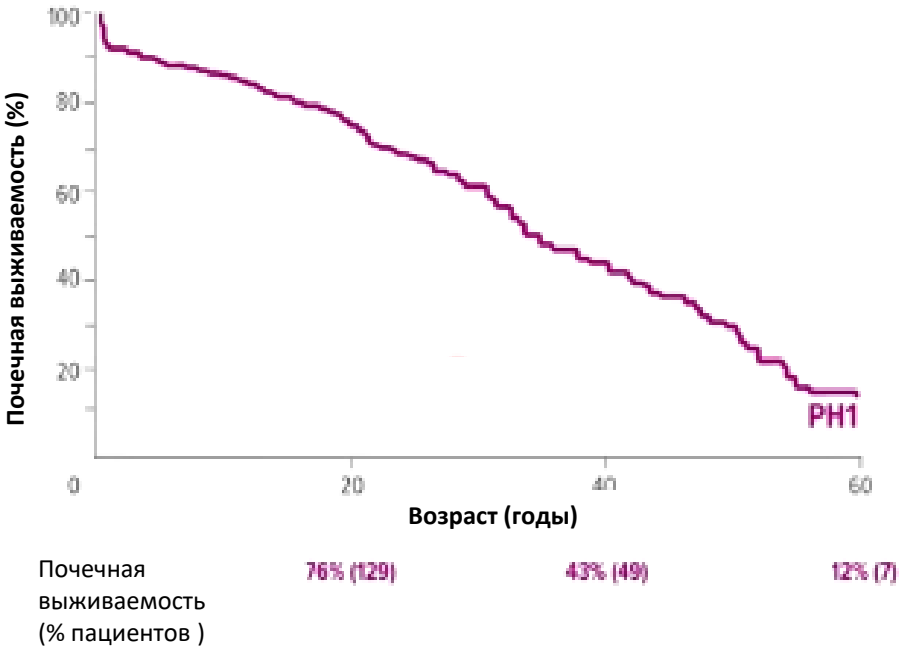
Исходы первичной гипероксалурии тип 1 без патогенетической терапии

У 80% детей
к 3 годам жизни ХБП-5 с необходимостью трансплантации печени ± почки

~50% пациентов ХБП-5 уже при диагностике заболевания

Отсутствовала патогенетическая фармакологическая терапия (до 2020 г.)

~15,5 лет
Средний возраст смерти пациентов



Основные причины смерти пациентов:

- ХБП-5 без диализа и трансплантации печени ± почки
- Осложнения системного оксалоза вследствие поражения сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, костно-суставной системы, органов кроветворения, зрения

Cochat P., Rumsby G. *N Engl J Med* 2013
Mandrile et al. *Kidney Int* 2014
Hopp K. et al. *JASN* 2015
Beck BB. In: *Pediatric Kidney Disease* 2016
Milliner et al. GeneReviews® [updated 2017]
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1283

Качество жизни пациентов с первичной гипероксалурией тип 1 без патогенетической терапии

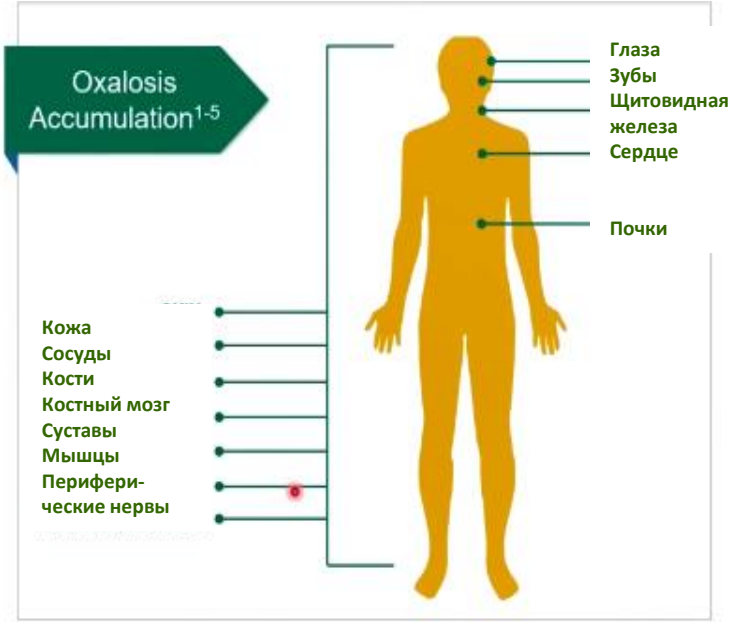
Заболевание значительно снижает качество жизни пациентов и их семей

Многочисленные медицинские манипуляции значительно изменяют образ жизни и лимитируют полноценный образ жизни пациентов (учеба, работа, личная жизнь)

Основные факторы, определяющие качество жизни пациентов: показатели функции почек, проявления системного оксалоза, частота госпитализаций с необходимостью ежедневного дневного и ночного диализа у детей с ХБП-5

Необходимость инвазивной литотрипсии, уретероскопии, чрескожной нефролитотомии с целью удаления конкрементов из почек/ мочевых путей при уролитиазе

Для детей и подростков характерен высокий уровень депрессии и тревоги



Milliner et al. GeneReviews® [2017]
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1283

Mandrile G. et al. *Kidney Int.* 2014;
Wang X. et al. *J Am Soc Nephrol* 2020

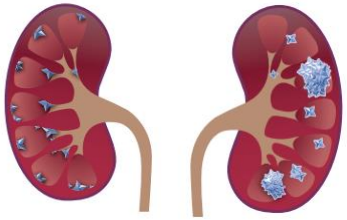
Методы диагностики первичной гипероксалурии тип 1

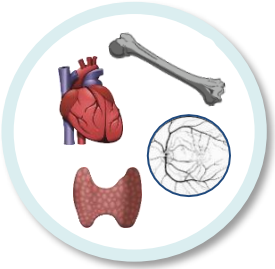
Основной метод:

- Молекулярно-генетическое исследование гена *AGXT*

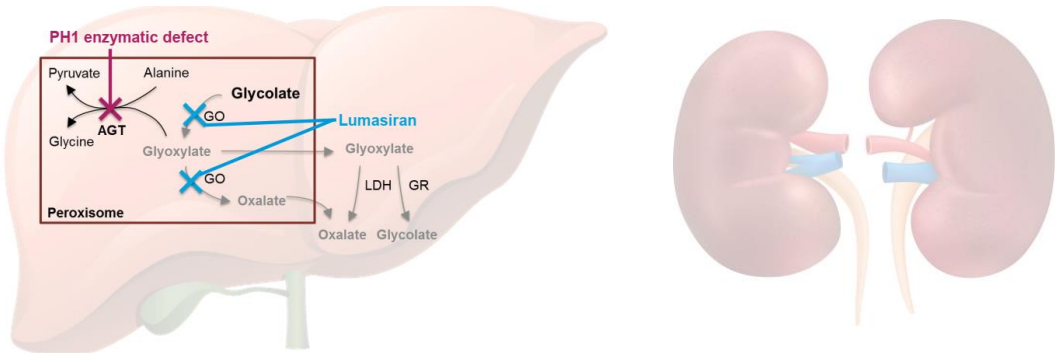
Дополнительные лабораторные и инструментальные методы:

- Определение экскреции оксалатов в моче при СКФ ≥90 мл/мин/1,73 м^2
- Определение уровня оксалатов в крови при СКФ <90 мл/мин/1,73 м^2
- Медуллярный нефрокальциноз/уролитиаз при УЗИ почек
- Клинические проявления системного оксалоза при СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2





Патогенетическая лекарственная терапия первичной гипероксалурии тип 1



Международное непатентованное наименование	ЛЮМАЗИРАН
Торговое наименование	Окслюмо®
Лекарственная форма	Раствор для подкожного введения 94,5 мг/0,5 мл во флаконе для одной инъекции
Регистрация в ЕС и США	Зарегистрирован в 2020 г.
Наличие воспроизведенных препаратов	Нет
Номер регистрационного удостоверения	Не зарегистрирован в РФ
Показания к применению	Фармакологическая терапия генетически подтвержденной первичной гипероксалурии 1 типа у детей в возрасте 0-18 лет и взрослых

Devresse A. et al. *Kidney Int Rep* 2020

Oxlumo | European Medicines Agency (europa.eu)
FDA Approves First Drug to Treat Rare Metabolic Disorder | FDA

Патогенетическая лекарственная терапия первичной гипероксалурии тип 1

Лекарственная форма:

- Раствор для подкожного (п/к) введения
- 94,5 мг/0,5 мл во флаконе для 1 инъекции

Режим терапии Люмазираном:

Масса тела пациентов	Нагрузочные дозы	Поддерживающие дозы (начиная через 1 месяц после последней инъекции нагрузочной дозы)
Менее 10 кг	6 мг/кг п/к 1 раз в месяц в течение 3 месяцев	3 мг/кг п/к 1 раз в месяц
От 10 до 20 кг	6 мг/кг п/к 1 раз в месяц в течение 3 месяцев	6 мг/кг п/к 1 раз в 3 месяца
20 кг и выше	3 мг/кг п/к 1 раз в месяц в течение 3 месяцев	3 мг/кг п/к 1 раз в 3 месяца

Продолжительность терапии:

- Пожизненно

Исследования эффективности и безопасности терапии люмазираном при первичной гипероксалурии тип 1

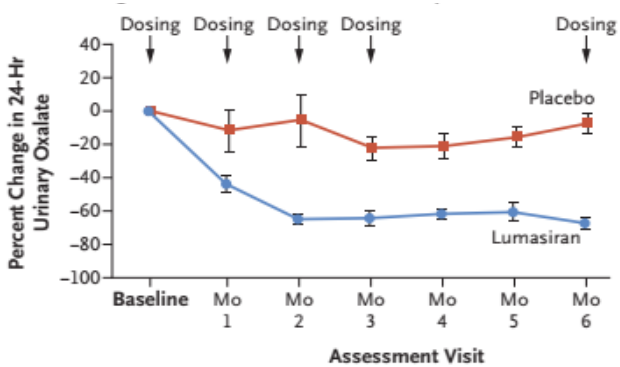
	Характеристики пациентов	Возраст	Количество пациентов	Результаты эффективности терапии
Исследование ILLUMINATE-A 24-недельное 3 фазы	Дети и взрослые пациенты с рСКФ ≥30 мл/мин/1.73 м^2	Старше 6 лет	26	1) Снижение суточной экскреции оксалатов с мочой на 65.4% 2) Снижение уровня оксалатов в крови на 39,8% 3) Снижение суточной экскреции оксалатов с мочой ниже верхней границы нормы у 52% пациентов
Исследование ILLUMINATE-B 24-недельное 3 фазы	Дети с рСКФ ≥45 мл/мин/1.73 м^2	Младше 6 лет	18	1) Снижение уровня оксалатов к креатинину в разовой моче на 72% 2) Снижение уровня оксалатов в крови на 31,7% 3) Снижение суточной экскреции оксалатов с мочой ниже 1,5х верхней границы нормы у 50% детей

Сведения о безопасности предлагаемого ЛП (на основании клинических исследований):

- Профиль безопасности терапии люмазираном значительно не отличался от группы плацебо;
- Терапия в целом была безопасна и хорошо переносилась в ходе исследования;
- Не выявлено тяжелых люмазиран-опосредованных побочных эффектов, включая летальный исход, необходимость отмены терапии или исключения пациентов из исследования.

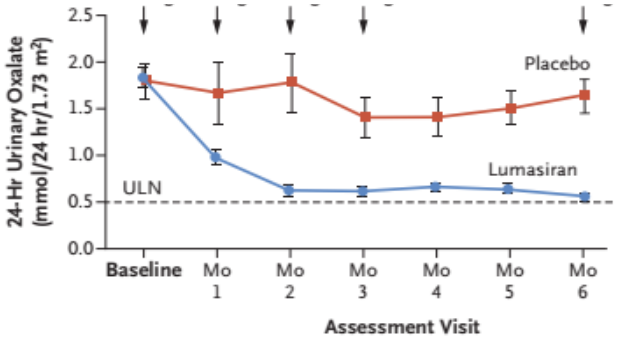
Эффективность применения лекарственного препарата люмазиран у пациентов с первичной гипероксалурией тип 1

Динамика суточной экскреции оксалатов с мочой (%)



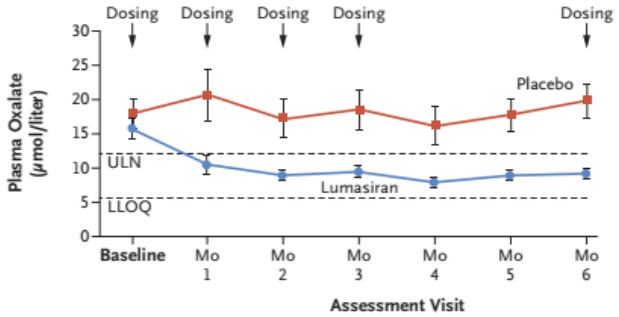
No. of Patients	Baseline	Mo 1	Mo 2	Mo 3	Mo 4	Mo 5	Mo 6
Placebo	13	13	12	13	13	13	13
Lumasiran	26	24	26	24	23	25	25

Динамика суточной экскреции оксалатов с мочой (ммоль/1,73 м²)



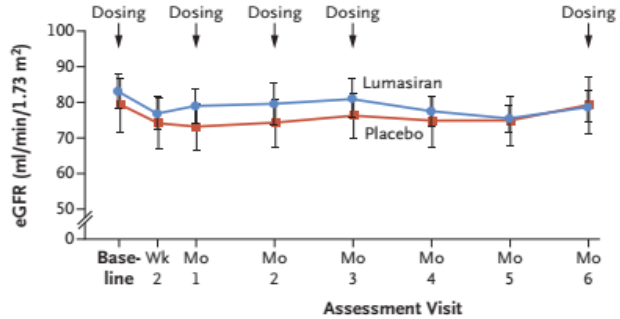
No. of Patients	Baseline	Mo 1	Mo 2	Mo 3	Mo 4	Mo 5	Mo 6
Placebo	13	13	12	13	13	13	13
Lumasiran	26	24	26	24	23	25	25

Динамика уровня оксалатов в крови (мкмоль/л)



No. of Patients	Baseline	Mo 1	Mo 2	Mo 3	Mo 4	Mo 5	Mo 6
Placebo	10	8	9	10	10	10	10
Lumasiran	23	17	19	21	21	21	22

Динамика рСКФ (мл/мин/1.73 м²)



No. of Patients	Baseline	Wk 2	Mo 1	Mo 2	Mo 3	Mo 4	Mo 5	Mo 6
Placebo	13	13	12	13	13	12	13	13
Lumasiran	26	24	25	25	25	25	25	25

Garrelfs SF. et al. *NEJM* 2021

Критерии назначения и эффективности терапии люмазираном у детей с первичной гипероксалурией тип 1

Критерии назначения:

- Дети до 18 лет с генетически подтвержденным диагнозом
- рСКФ >30 мл/мин/1,73 $м^2$

Клинически значимые критерии эффективности лекарственной терапии у пациентов:

1. Снижение экскреции оксалатов в суточной/разовой моче.
2. Отсутствие снижения рСКФ в динамике наблюдения.
3. Отсутствие увеличения выраженности нефрокальциноза при УЗИ почек.
4. Снижение эпизодов возвратного уролитиаза в динамике наблюдения.
5. Снижение выраженности / отсутствие признаков системного оксалоза.

Минимальная длительность терапии для оценки эффективности:

- 1 год

Информация о первичной гипероксалурии тип 1 у детей в Российской Федерации (2021 г.)

- ~ 30 детей до 18 лет с генетически подтвержденным диагнозом и рСКФ >30 мл/мин/1,73 $м^2$
- Препарат люмазиран не зарегистрирован в России
- Обоснованное решение о необходимости терапии люмазираном каждому пациенту принимается индивидуально на основании решения врачебной комиссии и/или Консилиумом врачей

Стоимость лечения люмазираном одного ребенка (массой тела 25 кг) составляет:

- в 1-й год терапии 30 000 000 рублей
- во 2-й и последующие годы терапии 20 000 000 рублей в год

Общая стоимость терапии люмазираном 30 детей в год составляет:

- в 1-й год терапии **900 000 000** рублей
- во 2-й и последующие годы терапии **600 000 000** рублей в год