

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-68-2022/V1/28072022/V2/04072024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de lumasiran (Oxlumo®) en Hiperoxaluria Primaria Tipo 1

Fecha de publicación: 04 de julio de 2024

Índice

Índice	1
Introducción	1
Lumasiran (Oxlumo®)	3
Farmacología	3
Eficacia	4
Estudio ILLUMINATE-A (2,4)	4
Estudio ILLUMINATE B (4)	7
Estudio ILLUMINATE-C. (4)	8
Seguridad	9
Valoración del beneficio clínico	11
Discusión	11
Conclusión	14
Referencias	15
Grupo de Expertos	17
Anexo	18

Introducción

La hiperoxaluria primaria (HP) es una enfermedad genética rara (autosómica recesiva), progresiva y potencialmente mortal producida por un error innato del metabolismo. Este error se traduce en un aumento en la producción hepática de oxalato (1–4). El tipo más frecuente (diagnosticado en aproximadamente el 80% de los pacientes con HP) y más grave desde el punto de vista clínico es el Tipo 1 (HP-1) en el que el aumento de oxalato es debido al déficit enzimático de la alanin-glioxalato aminotransferasa (AGT), enzima que cataliza la transaminación de L-alanina y glioxalato (precursor de oxalato) a piruvato y glicina. Debido a la deficiencia o ausencia de actividad de la AGT, el glioxilato es oxidado a oxalato, aumentando sus niveles plasmáticos, y éste se deposita como oxalato cálcico afectando a distintos órganos (1–5).

El oxalato hepático no se metaboliza y es excretado por vía renal (1), por lo que el riñón es el primer órgano afectado con urolitiasis y nefrocalcinosis. Debido a la supersaturación de oxalato urinario, los pacientes pueden llegar a desarrollar importante fibrosis intersticial e insuficiencia renal (5,6). Los pacientes con HP-1 comúnmente presentan en la infancia cálculos renales, nefrocalcinosis, enfermedad renal en etapa terminal u oxalosis sistémica (1,2). Cuando la

tasa de filtración glomerular (TFG) es inferior a 30-40 ml/min/1,73m², la eliminación urinaria ya no es capaz de mantener la oxalemia en el rango de normalidad, en niveles < 6 µmol/L, y puede superarse el umbral de saturación de oxalato cálcico cuando los niveles son > 30 µmol/L. El oxalato cálcico forma depósitos tisulares, produciéndose depósitos extrarrenales, lo que se denomina oxalosis sistémica, y se deposita en tejidos y órganos como retina, miocardio, vasos sanguíneos, piel, hueso y sistema nervioso. Esto se traduce en manifestaciones clínicas, como cardiomiopatía y trastornos en la conducción cardíaca, vasculopatía con necrosis distales, retinopatía, sinovitis o enfermedad ósea de alto remodelado (dolor articular y óseo, anemia, fracturas espontáneas), que son complicaciones tardías graves y conducen a una mortalidad precoz (4,5,7).

La HP-1 es una enfermedad heterogénea con expresión variable en los pacientes e incluso en familiares con el mismo genotipo. Parece existir alguna correlación entre el genotipo y el fenotipo para mutaciones específicas. La presentación de la HP-1 varía con la edad. El rango de edad en el momento del diagnóstico oscila entre menos de un año hasta más de 50 años, siendo la mediana de edad al inicio de los síntomas de 5,5 años (8). La HP-1, además de ser una enfermedad rara, presenta una amplia diversidad fenotípica. Aunque la mayoría de los pacientes presentan litiasis renal en la infancia, la presentación clínica puede variar desde la muerte en la infancia hasta casos de adultos asintomáticos, lo que explicaría el retraso diagnóstico en estos pacientes. La enfermedad renal en etapa terminal es la presentación característica en un 20-59% de los casos. Aproximadamente el 10% de los pacientes asintomáticos se identifican mediante cribado familiar (9).

La incidencia de HP-1 está estimada en aproximadamente 1 cada 100-120.000 nacidos vivos, y la prevalencia estimada de 1 a 3 casos por millón de habitantes en Europa y Norte América (4,5). La enfermedad es más prevalente en áreas con mutaciones fundadoras y donde la consanguinidad es común (4). En España se ha descrito una tasa mayor en las Islas Canarias debido a un efecto fundador (5,10,11).

El objetivo del tratamiento precoz en la HP-1 es intentar reducir la saturación urinaria de oxalato de calcio y la producción de oxalato para retrasar la progresión de la lesión renal (5).

Las estrategias habituales incluyen:

- hiperhidratación o hidratación forzada para disminuir la saturación urinaria de oxalato cálcico en pacientes con función renal preservada; en niños usualmente se requiere sonda nasogástrica o gastrostomía.
- inhibidores de la cristalización, como citrato potásico, ortofosfato o magnesio, que aumentan la solubilidad del oxalato.
- piridoxina (vitamina B6), que es un cofactor de la AGT y actúa aumentando la transaminación de glioxilato a glicina que se asocia en algunas de las mutaciones de la AGT. Por lo tanto, es solo aplicable a los casos de HP-1. La literatura en relación a su eficacia es escasa, pero se ha descrito que entre el 30 y el 50% de los pacientes responden al tratamiento con piridoxina (6,12). Principalmente pacientes homocigotos G170R consiguen reducir los niveles de oxalato en orina (13-15). La dosis de administración es considerada una dosis alta, de 5 mg/kg/día hasta un máximo de 20 mg/kg/día. La seguridad de esta dosis no es del todo conocida. Se han documentado casos de neuropatía sensorial, por lo que no se recomienda que se exceda de 1 g/día en adultos y se debe corregir la dosis en niños e infantes (5).
- terapia de reemplazo renal: una vez establecida la insuficiencia renal. Aún así, la hemodiálisis convencional y la diálisis peritoneal son insuficientes para compensar la producción de oxalato. El oxalato plasmático excede típicamente el umbral de sobresaturación de 30 µmol/L entre tratamientos de diálisis, aumentando así el riesgo y la progresión de la oxalosis sistémica (7,16).
- trasplante hepático: es la única intervención curativa para la HP-1, ya que corrige el defecto enzimático subyacente debido a las mutaciones del gen. Dado que el órgano responsable de la detoxificación del glioxilato

es el hígado, el trasplante hepático preventivo podría considerarse para evitar complicaciones de oxalosis sistémica antes de que el paciente presente enfermedad renal crónica en estadio 4 (TFG de 15 a 30 mL/min/1,73 m²) (1,5). No obstante, el trasplante hepático en sí mismo puede tener importantes complicaciones asociadas. Además, el momento de dicho trasplante preventivo es difícil de determinar debido a la heterogeneidad de la enfermedad. Como resultado, el trasplante preventivo para HP-1 sigue siendo controvertido.

- trasplante hepatorenal: el trasplante hepático y renal simultáneo es la opción terapéutica de elección para corregir la enfermedad de base y suprimir la sobreproducción de oxalato. Se ha convertido en el tratamiento más utilizado en niños con HP-1 con nefropatía progresiva. El resultado del trasplante simultáneo o secuencial es probablemente mejor cuando se realiza con una TFG < 40 mL/min/1,73 m² y antes de la deposición tisular marcada de oxalato. El trasplante combinado presenta una mejor supervivencia del injerto en comparación con el trasplante renal aislado (17–19).

Lumasiran (Oxlumo®)

Lumasiran está aprobado para el tratamiento de la hiperoxaluria primaria tipo 1 en todos los grupos de edad (20).

Lumasiran es un fármaco designado como huérfano, autorizado mediante proceso centralizado, que obtuvo la opinión positiva del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Reguladora Europea (EMA) en octubre de 2020.

Se presenta en vial en solución inyectable. Cada mL de solución contiene lumasiran sódico equivalente a 189 mg de lumasiran, por lo que cada vial contiene 94,5 mg de lumasiran en 0,5 mL (13).

Se administra mediante inyección subcutánea. La posología recomendada, ajustada al peso corporal, consiste en:

- dosis de carga: para pacientes con un peso de hasta 20 kg, 6 mg/kg una vez al mes durante 3 meses; si el peso es > 20 kg, 3 mg/kg mensuales durante 3 meses.
- dosis de mantenimiento: en pacientes con <10 kg, 3 mg/kg una vez al mes; en pacientes entre 10 y 20 kg, 6 mg/kg trimestrales; y en pacientes con peso >20 kg, 3 mg/kg trimestrales (13).

El volumen máximo aceptable de una inyección única es 1,5 mL. Las dosis superiores a 1,5 mL se deben administrar en varias inyecciones para reducir al mínimo las posibles molestias en el sitio de inyección debidas al volumen a inyectar.

Farmacología

Lumasiran (Oxlumo®) es un ácido ribonucleico pequeño de interferencia (ARNip) bicatenario, que reduce los niveles de una enzima, la glicolato oxidasa (*GO*), al dirigirse al ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del gen hidroxilato oxidasa 1 (*HAO1*) en los hepatocitos mediante interferencia del ARN. La disminución en los niveles de la enzima *GO* reduce la cantidad de glioxilato disponible, el cual es un sustrato de la producción de oxalato. Esto se traduce en la reducción de los niveles de oxalato en orina y en plasma, lo que representa la causa subyacente de las manifestaciones de la enfermedad en pacientes con HP-1. Dado que la enzima *GO* está por encima (*upstream*) de la AGT deficiente, causante de la HP-1, el mecanismo de acción de lumasiran es independiente de la mutación del gen *AGXT* subyacente (20).

Este tratamiento no va dirigido a corregir el defecto enzimático de la AGT. No proporciona una secuencia normal del gen, sino que se trata de una estrategia de reducción del sustrato, evitando el desvío metabólico a la síntesis de oxalato.

Eficacia

El programa de desarrollo clínico del lumasiran en HP-1 incluyó tres ensayos clínicos fase III: estudio ILLUMINATE-A doble-ciego aleatorizado, en pacientes mayores de 6 años; ILLUMINATE-B, de un solo brazo en menores de 6 años e ILLUMINATE-C, en pacientes con enfermedad renal avanzada de cualquier edad. La fase de extensión del estudio ILLUMINATE-A y los estudios ILLUMINATE-B y C están aún en desarrollo, pero en este IPT se incluye información adicional respecto al publicado en fecha 28 de julio de 2022, concretamente se incorporan los resultados a los 12 meses del ILLUMINATE-A y del ILLUMINATE-B y a los 6 meses del ILLUMINATE-C.

Estudio ILLUMINATE-A (2,4)

Diseño del estudio pivotal

Estudio fase III, multicéntrico, internacional, realizado en pacientes adultos y niños mayores de 6 años (estudio ALN-G01-003, número identificador en EudraCT 2018-001981-40 y número identificador en ClinicalTrials.gov NCT03681184). El estudio constaba de dos fases: un periodo de tratamiento de 6 meses de duración, aleatorizado 2:1, doble-ciego, controlado con placebo, y una fase de extensión de 54 meses en la que todos los pacientes recibieron lumasiran (esta fase de extensión se divide en una fase de simple ciego de 3 meses y una fase abierta de hasta 51 meses) (ver Figura 1).

El objetivo principal fue evaluar el efecto de lumasiran en la reducción en la excreción urinaria de oxalato, siendo la variable principal de eficacia el porcentaje de reducción en la excreción urinaria de oxalato en orina de 24 horas, corregida en función del área de superficie corporal, desde el momento basal hasta el mes 6, como valor medio de los meses 3 a 6.

Los objetivos secundarios incluyeron la caracterización del efecto de lumasiran sobre los niveles absolutos de excreción urinaria de oxalato, el cociente oxalato: creatinina, los niveles de oxalato plasmático, el efecto de lumasiran sobre la función renal y la evaluación del efecto del tratamiento a largo plazo. Los objetivos exploratorios incluyeron la medición de niveles de glicolato urinario y plasmático, la evaluación de calidad de vida, cambios de nefrocalcinosis, cálculos renales y el cambio en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) desde el momento basal a lo largo del tiempo durante el periodo de extensión del estudio.

Se incluyeron pacientes con una edad mayor o igual a 6 años, con diagnóstico de HP-1 confirmado mediante análisis genético, $\text{TFG} \geq 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$, excreción de oxalato urinario $\geq 0,70 \text{ mmol/24 horas/1,73 m}^2$, y sin evidencia clínica de oxalosis sistémica extrarrenal. Se excluyeron del estudio los pacientes con trasplante hepático o renal previo. En relación al tratamiento concomitante, todos los pacientes podían continuar con el tratamiento estándar para la HP-1 que recibían en el momento de la inclusión en el ensayo y mantenerlo hasta el mes 12, incluyendo la hiperhidratación, los inhibidores de la cristalización, la terapia con piridoxina o una combinación de estos tratamientos. Se permitió el uso de piridoxina, solo si los pacientes tenían un régimen estable durante los 90 días previos a la aleatorización y mantenían esquemas estables en los 12 meses tras la primera dosis del medicamento de estudio.

El tamaño muestral se calculó asumiendo una diferencia (de lumasiran frente a placebo) del -37% en el cambio en la excreción urinaria de oxalato en la orina de 24 horas en el mes 6. Se estimó que una muestra de 24 pacientes proporcionaría una potencia estadística del 90% para detectar diferencias entre los grupos con un nivel de significación estadística bilateral del 5%, asumiendo una reducción media del 17% en el grupo de placebo y una desviación estándar del 25%. Finalmente, teniendo en consideración las posibles pérdidas durante el seguimiento, se necesitaba incluir a 30 pacientes. Se implementó para controlar el error de tipo I, un análisis estadístico jerárquico.

La aleatorización se estratificó según la concentración urinaria media de oxalato en orina de 24 horas ($> 1,70$ o $\leq 1,70 \text{ mmol/24 horas/1,73 m}^2$).

Se pre-especificaron nueve análisis de subgrupos para la determinación de la variable principal: edad (entre 6 y 12 años, 12-17 años y ≥ 18 años); género (masculino vs. femenino); ascendencia (caucásicos frente a no caucásicos); concentración media inicial de oxalato en la orina de 24 h, corregida por área de superficie corporal (ASC) ($\leq 1,70$ frente a $> 1,70$ mmol/24 h/1,73 m²); TFGe al inicio (≤ 60 frente a > 60 mL/min/1,73 m²); historial de cálculos renales (sí vs. no); región 1 (América del Norte frente a otras regiones); región 2 (Europa frente a otras regiones fuera de Europa); y tratamiento concomitante con piridoxina (sí vs. no).

Tratamientos de estudio

Durante el período doble ciego (análisis principal), los pacientes del grupo de tratamiento con lumasiran recibieron:

- dosis de carga: 3 mg/kg/mensual, un total de 3 dosis.
- dosis de mantenimiento: 3 mg/kg trimestral (los pacientes recibieron una dosis de mantenimiento en el periodo doble ciego).

Periodo de extensión: después de las evaluaciones del mes 6, todos los pacientes recibieron el fármaco en la fase de extensión.

- los pacientes aleatorizados a placebo en la fase previa cruzaron al grupo de lumasiran y recibieron una dosis de carga de 3 mg/kg/mensual durante 3 meses consecutivos; y posteriormente, 3 mg/kg de forma trimestral.
- los pacientes con lumasiran en la fase doble ciego del estudio siguieron recibiendo lumasiran 3 mg/kg cada 3 meses.

En el mes 9, todos los pacientes recibieron su primera dosis de mantenimiento de lumasiran de forma abierta.

No se permitieron ajustes de dosis.

El estudio ILLUMINATE-A está aún en desarrollo. Se proporciona la información disponible sobre el estudio principal y adicionalmente, se incluyen datos a 12 meses de la fase de extensión (21).

Pacientes incluidos.

Se aleatorizaron 39 pacientes 2:1 a recibir lumasiran (26 pacientes) o placebo (13 pacientes). En general, las características basales estuvieron bien balanceadas entre los grupos de tratamiento. La edad mediana fue de 14 años (rango de 6 a 60). La distribución por grupos de edad fue del 41% entre 6 y 12 años, 15% entre 12 y 18 años y 44 % de los pacientes entre 18 y 65 años. La edad media al diagnóstico fue de 9 años (DE: 11,53 años). Un 33,3% de los pacientes tenía función renal normal (TFGe ≥ 90 mL/min/1,73m²), el 49% de los pacientes tenían un TFG entre 60 y 90 mL/min/1,73m² (insuficiencia renal leve) y un 18% una TFG entre 60 y 30 mL/min/1,73m² (insuficiencia renal moderada). Se usó piridoxina en 9 pacientes en el grupo placebo y en 13 en el grupo lumasiran. El 85% de los pacientes tenían antecedentes de litiasis renal sintomática y un 54% de nefrocalcinosis. Durante los 12 meses previos al inicio del estudio, se produjeron eventos de cálculos renales en el 42% de los pacientes del grupo de lumasiran y en el 31% del grupo de placebo. Un 26% de los pacientes presentaba pielonefritis en el momento basal y un 41% ITUs.

Pacientes incluidos en la fase de extensión: los 13 pacientes del grupo placebo finalizaron los 6 meses de seguimiento e ingresaron a la fase de extensión abierta (grupo placebo/lumasiran). Del grupo lumasiran, sólo 25 completaron los 6 meses de seguimiento, de estos 24 pacientes ingresaron a la fase extensión (grupo lumasiran/lumasiran). En resumen, un total de 37 pacientes tratados con lumasiran en la fase abierta de extensión.

En la fase de extensión, se ha considerado los siguientes eventos de cálculos renales para evaluar los cambios entre grupos: visita a un centro médico, toma de medicamentos para el cólico renal (no se especificaban los medicamentos que se podían considerar), o hematuria macroscópica debida a un cálculo renal.

Resultados de eficacia (Tabla 1)

En cuanto a la variable principal de eficacia, lumasiran se asoció con una reducción del 65,4% en los valores de oxalato en orina de 24 horas corregidos en función del ASC en comparación con una reducción del 11,8% en el grupo con placebo, lo que representa una diferencia media estadísticamente significativa del -53,5% (IC 95%: -44,8 a -62,3; $p < 0,0001$).

La principal variable secundaria, el cambio absoluto de oxalato en orina de 24h a los 6 meses, tuvo resultados estadísticamente significativos en favor de lumasiran (diferencia de medias respecto a placebo de -0,975 (IC95% -1,177 a -0,772) mmol/24 horas/1,73 m²).

Además, se observó una reducción del 60,5% en el cociente urinario oxalato:creatinina en orina de 24 horas en el mes 6 en el grupo con lumasiran en comparación con un aumento de 8,5% en el grupo con placebo (diferencia media estadísticamente significativa de -51,77% (IC95%: -64,27 a -39,28). Los pacientes tratados con lumasiran presentaron una disminución rápida y sostenida de la excreción de oxalato urinario en 24 horas corregido en función del ASC. En el mes 6, en el grupo de lumasiran, el 52% y el 84% de los pacientes obtuvo una excreción de oxalato en orina de 24 horas, corregida en función del ASC, en el rango de la normalidad e inferior a 1,5 veces el límite superior del rango normal (LSN), respectivamente, en comparación con el 0% de los pacientes en el grupo de placebo ($p < 0,001$).

La reducción en los valores de oxalato en orina de 24 horas fue observada en todos los subgrupos pre-especificados, incluidos la edad, el sexo, la raza, el deterioro renal, el uso de piridoxina, y los antecedentes de litiasis renal sintomática (ver Figura 2).

La reducción en los niveles urinarios de oxalato observada en el grupo de lumasiran en el período doble ciego se mantuvo hasta el mes 12 del período de extensión del estudio. En el grupo de extensión lumasiran/lumasiran, la reducción media fue del 66,9 % (3,1) en el mes 6 y del 64,1% (3,3) en el mes 12. El grupo placebo/lumasiran la reducción media fue de 57,3% (4,9) a los 12 meses, similar a la reducción media después de 6 meses del grupo lumasiran.

Los niveles plasmáticos de oxalato disminuyeron un 40% en los pacientes en el grupo de lumasiran y permanecieron prácticamente sin cambios en el grupo placebo. La diferencia en el cambio en los niveles de oxalato en plasma (lumasiran vs. placebo) fue de -39,5% ($p < 0,001$) (4). En el periodo de extensión, el grupo lumasiran/lumasiran mantuvo la reducción a los 6 y a los 12 meses (reducción media 36,9% y 35,0%, respectivamente). El grupo placebo/lumasiran tuvo una reducción medica similar a los 6 meses del grupo lumasiran (48,9%). (21)

Durante los períodos de doble ciego y de extensión a los 12 meses la TFG permaneció estable en los pacientes a los que se les administró lumasiran. En el grupo con lumasiran, la tasa de eventos de cálculos renales (expresada como eventos por cada 100 personas-día) notificada 12 meses antes del inicio del estudio fue de 0,87 (IC 95%: 0,70 a 1,08). Los eventos observados durante el período doble ciego en el grupo de lumasiran y los primeros 6 meses del período de extensión fueron 0,30 (IC 95%: 0,17 a 0,51) y 0,23 (IC 95%: 0,13 a 0,43), respectivamente. En el grupo placebo, la tasa de eventos de cálculos renales notificada 12 meses antes del consentimiento fue de 0,15 (IC 95%: 0,07 a 0,31) y la de los eventos observados durante el período doble ciego fue de 0,18 (IC 95%: 0,07 a 0,48). Los datos iniciales, sugieren que durante los primeros 6 meses del tratamiento con lumasiran en el período de extensión, se observó una tasa de 0,05 (IC 95%: 0,01 a 0,32) eventos de cálculos renales en pacientes que anteriormente recibían placebo. Los resultados del periodo extensión sugieren una reducción de eventos tanto en el grupo lumasiran/lumasiran como placebo/lumasiran comparada con los antecedentes comentados por los pacientes en los 12 meses previos a participar en el ensayo clínico. Teniendo en cuenta que las tasas históricas de cálculos renales informadas en el grupo de lumasiran/lumasiran fueron más altas que en el grupo de placebo/lumasiran.

De los 34 pacientes en los que se pudo comparar la ecografía renal basal y la realizada a los 6 meses, 3 de los 22 pacientes en el grupo lumasiran mostraron una mejoría en la nefrocalcinosis, y 1 de los 12 pacientes en el grupo

placebo mostraron un empeoramiento. Ninguno de los pacientes restantes tratados con lumasiran ($n = 19$) o placebo ($n = 11$) mostró un cambio en el estado de la nefrocalcinosis. En el periodo de extensión de 12 meses, la nefrocalcinosis del grupo lumasiran/lumasiran mostró una mejoría en 46% de pacientes (11 de 24) y en un empeoramiento en 13% de pacientes (3 de 24) según el basal. El grupo placebo/lumasiran permaneció estable en 75% de los pacientes (9 de 12) y empeoró en 8% (1 de 12) a los 12 meses. En general, la nefrocalcinosis mejoró o se mantuvo estable en la mayoría de los pacientes tratados con lumasiran, independiente de su edad.

En el grupo lumasiran los niveles de glicolato urinario y plasmático aumentaron inicialmente y luego en el periodo de extensión de 12 meses permanecieron en meseta (consistente con la reducción en la actividad de la GO como resultado del mecanismo farmacológico de lumasiran descrito en el apartado de farmacología).

Estudio ILLUMINATE B (4)

Diseño del estudio.

Es un estudio fase III, abierto, multicéntrico y multinacional, sin grupo control, en curso para evaluar la eficacia, seguridad, anticuerpos anti-lumasiran, farmacocinética y farmacodinamia de lumasiran en pacientes menores de 6 años con HP-1 con una TFG > 45 mL/min/1,73m² (estudio ALN-G01-004, número identificador en EudraCT 2018-004014-17 y número identificador en ClinicalTrials.gov NCT03905694).

El estudio presenta dos fases: una fase inicial de 6 meses de duración y una de extensión a largo plazo, de 54 meses de tratamiento. Se estima que el estudio finalice en el año 2024.

La pauta posológica estudiada fue:

< 10 kg: 6 mg/kg mensuales durante 3 meses (dosis de carga), seguido de 3 mg/kg mensuales (dosis de mantenimiento);

10 a < 20 kg: 6 mg/kg mensuales durante 3 meses (dosis de carga), seguido de 6 mg/kg trimestrales (dosis de mantenimiento);

≥ 20 kg: 3 mg/kg mensuales durante 3 meses (dosis de carga), seguido de 3 mg/kg trimestrales (dosis de mantenimiento)

Los principales criterios de inclusión del estudio fueron similares a los del estudio pivotal ILLUMINATE-A, a excepción de la edad de los pacientes a incluir. Los criterios fueron pacientes con confirmación de HP-1, que cumplieran los requisitos de excreción urinaria de oxalato (valores del cociente oxalato:creatinina $>$ LSN); si los pacientes tomaban piridoxina, debían haber estado en un régimen estable durante al menos 90 días. Entre los principales criterios de exclusión destacan niveles anormales de creatinina sérica en el momento del cribado, para niños menores de 1 año; función renal no conservada (TFGe $>$ 45 mL/min/1,73 m²), en el caso de pacientes $>$ 12 meses; evidencia clínica de oxalosis sistémica; e historial de trasplante renal o hepático.

La variable principal de eficacia fue el cambio porcentual en el oxalato urinario desde el inicio hasta el mes 6, evaluado mediante el cociente oxalato urinario:creatinina (UOx:Cr) de recolecciones aleatorias de orina. Se utilizaron muestras puntuales de orina debido a la incapacidad de los niños pequeños de cumplir con las recolecciones de orina de 24 horas. (22,23).

Las principales variables secundarias evaluadas fueron el porcentaje de cambio en la excreción urinaria de oxalato desde el inicio hasta el final del estudio (mes 60); cambio absoluto en la excreción urinaria de oxalato desde el inicio hasta el mes 60; porcentaje de tiempo en el que el cociente oxalato urinario:creatinina es $\leq 1,5$ veces el LSN; porcentaje de pacientes con excreción urinaria de oxalato \leq al LSN y $\leq 1,5 \times$ LSN; porcentaje de cambio en los niveles de oxalato

plasmático desde el inicio hasta el final del estudio (mes 60); cambio absoluto en el oxalato plasmático desde el inicio hasta el final del estudio; cambio en la TFG; y frecuencia de eventos adversos.

Se especificaron los siguientes análisis de subgrupos según edad (0 a <1 año, y de 1 a <6 años) y según peso (0 a <10 kg, ≥ 10 a < 20 kg; y ≥ 20 kg).

Pacientes incluidos y resultados de eficacia (Tabla 2).

Se incluyeron 18 pacientes en el estudio. Hasta la fecha se han publicado los resultados del análisis primario a 6 meses y del estudio de extensión hasta los 12 meses. (22,23)

La edad mediana fue de 50,1 meses (rango de 3 a 72 meses). Dos pacientes tenían al inicio del estudio < 1 año de edad, 2 pacientes tenían entre 1 y 2 años, y 14 pacientes, entre 2 y 6 años. La mediana del peso corporal en el momento de la primera dosis de lumasiran fue de 14,5 kg (rango: 6,2 a 24,3 kg); 3 pacientes pesaban < 10 kg, 12 pacientes, entre 10 y 20 kg; y 3 pacientes, ≥ 20 kg.

En la población del estudio, los cálculos renales se produjeron sólo en el 16,7% de los pacientes en los 12 meses anteriores a la inclusión en el estudio. Por otra parte, el 61% de los pacientes tomaban piridoxina al inicio del estudio. La TFG media fue de 112,8 (DE: 27,6), el 78% de los pacientes tenía una TFG basal > 90 mL/min/1,73 m² y un 11% presentaba una TFG entre 90 y 60 mL/min/1,73 m².

A los 6 meses, se observó que lumasiran se asoció con una reducción del 72,0% en el cociente UOx:Cr en orina (IC95%; -77,5 a -66,4). Lumasiran se asoció con reducciones rápidas y sostenidas en el cociente oxalato: creatinina en orina, que fueron similares entre los distintos subgrupos según el peso. La reducción media del basal fue del 72% (3,4%) a los 6 meses y 72% (3,3%) a los 12 meses en todos los subgrupos.

Los niveles de oxalato en plasma se redujeron después de 6 meses de tratamiento con lumasiran y la reducción se mantuvo en el mes 12 en todos los subgrupos de peso. Los niveles medios de oxalato en plasma al inicio del estudio, el mes 6 y el mes 12 fueron 13,24 (1,53) $\mu\text{mol/L}$, 8,21 (0,94) $\mu\text{mol/L}$ y 5,91 (0,19) $\mu\text{mol/L}$, respectivamente. La reducción media desde el inicio en el nivel de oxalato plasmático fue del 32 % en el mes 6 y mejoró al 47 % en el mes 12.

La función renal se mantuvo estable durante los 12 meses de tratamiento, evaluada por la TFG en mayores de 12 meses y por la creatinina sérica en pacientes < 12 meses de edad al inicio del estudio.

La nefrocalcinosis basal estaba presente en 78% (14 de 18) de los pacientes. De estos, ocho de los 14 pacientes (57%) presentaron una mejora en el grado de nefrocalcinosis después de 6 meses de tratamiento con lumasiran. Al alcanzar los 12 meses de seguimiento en el periodo de extensión, la proporción de pacientes con mejoría aumentó a 79% (11 de 14) y no se registraron casos de empeoramiento.

Los niveles de glicolato urinario y plasmático aumentaron inicialmente y luego permanecieron en niveles estables (meseta) en el periodo de extensión.

Se observaron ADA transitorios de título bajo (1:50) en 3 de 18 (17 %) pacientes durante el periodo de análisis primario de 6 meses, sin ningún efecto observable sobre la eficacia, la seguridad o la farmacocinética. No se observaron nuevos ADA durante el periodo de tiempo del mes 6 al mes 12.

Estudio ILLUMINATE-C. (4)

Diseño del estudio.

Estudio en curso, multicéntrico, internacional, de fase III, sin grupo control (ALN-G01-005, número identificador en EudraCT 2019-001346-17 y número identificador en ClinicalTrials.gov NCT04152200) con un solo grupo de tratamiento, para evaluar la eficacia, seguridad, farmacocinética y farmacodinamia de lumasiran en pacientes de todas las edades

con HP-1 y con enfermedad renal avanzada ($\text{TFG} < 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$). Dentro del ensayo clínico están definidas dos Cohortes. La Cohorte A incluye pacientes que inicialmente no requerían diálisis, y la Cohorte B, que incluye pacientes en hemodiálisis. Este estudio también presenta dos fases: una fase inicial de 6 meses de duración y una de extensión a largo plazo, de 54 meses de tratamiento.

Los principales criterios de inclusión fueron diagnóstico documentado de HP-1; $\text{TFGe} \leq 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$ para pacientes ≥ 12 meses de edad (en pacientes < 12 meses, la creatinina sérica debía considerarse elevada para la edad); cumplir con los requisitos de niveles de oxalato en plasma; si tomaban vitamina B6, debían haber estado en un régimen estable durante un mínimo de 90 días; los pacientes en diálisis, podían estar solo en hemodiálisis y debían estar en un régimen estable durante al menos 4 semanas.

Los principales criterios de exclusión fueron pacientes con terapia combinada de hemodiálisis /diálisis peritoneal o solo con diálisis peritoneal; diagnóstico de otras patologías distintas de la HP-1 que contribuían a la insuficiencia renal; historia de trasplante de hepático o renal; y pacientes recibiendo tratamiento inmunosupresor.

Las variables principales son el porcentaje de cambio en los niveles de oxalato plasmático (POx) desde el inicio hasta el mes 6 y el porcentaje de cambio en el oxalato plasmático previo a la diálisis desde el inicio del estudio hasta el mes 6.

Las principales variables secundarias a evaluar desde el inicio hasta el mes 6 y hasta el mes 60 fueron: el cambio absoluto en los niveles de oxalato plasmático; cambio en el oxalato urinario; cambio en la calidad de vida según el cuestionario para población pediátrica PedsQL; cambio en la calidad de vida usando la herramienta KDQOL-36; cambio en la nefrocalcinosis evaluada mediante ecografía renal; cambio en la frecuencia de diálisis; cambio en el modo de diálisis (que se define como hemodiálisis y diálisis peritoneal); cambio en la frecuencia de eventos de cálculos renales; cambio en la función renal evaluada por la TFGe ; y cambio en la oxalosis sistémica que se evalúa en el sistema cardíaco, esquelético, a nivel oftálmico y dermatológico (21,22).

Actualmente está en curso la fase de extensión, con un reclutamiento de 21 pacientes. Se estima que el estudio finalice en el año 2025.

Pacientes incluidos y resultados de eficacia.

En el análisis preliminar publicado, se incluyeron 6 pacientes en la cohorte A y 15 en la cohorte B. Todos los pacientes completaron el período de análisis primario de 6 meses. La mediana de edad en momento de consentimiento fue de 8 años (0-59). Para la variable principal, la media de mínimos cuadrados de la reducción del POx fue del 33,3% (IC del 95%, -15,2 a 81,8) en la cohorte A ($n = 6$) y del 42,4% (IC del 95%, 34,2-50,7) en la cohorte B ($n = 15$). También se observaron mejoras en todos los criterios de valoración secundarios farmacodinámicos. (26)

En resumen, los estudios ILLUMINATE-A e ILLUMINATE-B representan el espectro de leve a moderado de la enfermedad. Los resultados del estudio en curso ILLUMINATE -C, proporcionan información en pacientes con enfermedad renal avanzada.

Seguridad

En los datos de seguridad publicados hasta la fecha, no se observó ninguna muerte, ni ningún evento adverso (EA) grave en los estudios ILLUMINATE-A, ni ILLUMINATE-B, ni ILLUMINATE-C.

No se observaron EA que llevaran a la discontinuación del tratamiento, o interrupción en los estudios ILLUMINATE B y C. En dos pacientes, los EA llevaron a la retirada de un paciente del estudio ILLUMINATE-A. Los EA que llevaron a la interrupción fueron fatiga y alteración de la atención en un caso y desarrollo de fobia a las agujas en otro caso. Ninguno de estos eventos se consideró relacionado con el tratamiento.

En general, la frecuencia de EA observados en el estudio controlado con placebo fue mayor con lumasiran que con placebo (102 EA en el 84,6% de los pacientes con lumasiran frente a 18 EA en el 69,2% de los pacientes con placebo). La mayoría de los EA fueron de gravedad leve o moderada. Más pacientes tratados con lumasiran que con placebo tuvieron EA relacionados con el fármaco (42,3% de pacientes con lumasiran frente al 7,7% de pacientes con placebo). El número medio de EA por paciente en los pacientes con al menos un EA fue mayor con lumasiran que con placebo (4,6 frente a 3 EA por paciente) (2,20).

Los EA observados con mayor frecuencia ($\geq 10\%$ de los pacientes) considerando el global de pacientes tratados con lumasiran fueron reacción en el lugar de la inyección (24,7%), pirexia (14,3%), y cefalea, rinitis, infección del tracto respiratorio superior y vómitos (10,4% de cada uno). Los EA observados con más frecuencia ($\geq 10\%$ de los pacientes) que fueron considerados por el investigador relacionados con lumasiran fueron reacciones en el lugar de la inyección (24,7%).

En el ensayo ILLUMINATE-A y en el periodo de extensión de 12 meses, los EA más comunes que ocurrieron con más frecuencia asociados con lumasiran que con placebo fueron reacciones en el lugar de la inyección (41%). Todas las reacciones en el lugar de la inyección fueron leves y transitorias y no dieron lugar a interrupciones del tratamiento (2,20). Los EA asociados al sitio de inyección con mayor frecuencia notificados fueron eritema, dolor, prurito y malestar. La mayoría de los EA comenzaron el día de la administración del fármaco y se resolvieron el mismo día sin tratamiento o en los dos días siguientes. Ninguno de los eventos que comenzaron en el día 0 duró más de tres días. Sin embargo, algunos de los EA aparecieron con retraso, entre 2 y 43 días después de la administración del fármaco, y su duración fue mayor. Siete de los pacientes, en el ensayo, presentaron reacciones que comenzaron 5 o más días después de la administración (incidencia en el 1,6 % de las inyecciones) (2,20). También se notificó en el EC pivotal dolor abdominal como EA frecuente en el 7,7% de los pacientes tratados con placebo y en el 15,4% de los tratados con lumasiran, incluyendo dolor abdominal superior o inferior, molestia o sensibilidad abdominales. Este dolor abdominal fue de intensidad leve a moderada (4,20). En general, incluyendo el periodo de extensión, las EA más frecuentes fueron dolor en el sitio de inyección, dolor abdominal, cefalea, rinitis e infección del tracto respiratorio alto (21).

En el estudio ILLUMINATE-B y el periodo de extensión a 12 meses, todos los pacientes notificaron al menos un EA, los cuales fueron leves o moderados. Los EA más comunes incluyeron pirexia (38,9%), rinitis, infección del tracto superior y vómitos (22,2% cada una); y EA asociados al sitio de inyección (16,7%) (4). Un paciente (6%) presentó una infección viral moderada que se consideró no relacionado a lumasiran.

En el estudio ILLUMINATE-A, en un paciente se observó un EA de hepatomegalia y en otro paciente un EA hepático de aumento de AST en el periodo de extensión. Ambos eventos fueron considerados relacionados con lumasiran por los investigadores. Fueron EA de gravedad leve y no dieron lugar a ningún cambio en la dosis del tratamiento, ni a la retirada del estudio. Por otra parte, en el estudio ILLUMINATE-B no se notificaron EA hepáticos. No hubo cambios clínicamente relevantes en las medidas de laboratorio (incluidos los parámetros hematológicos, de bioquímica, pruebas de función hepática y parámetros renales), los signos vitales, los exámenes físicos o los electrocardiogramas.

En el programa de desarrollo de lumasiran, solo se detectaron anticuerpos anti-fármaco (ADA) emergentes en 6 de los 100 pacientes con HP-1 o voluntarios sanos tratados con el fármaco (2,4).

Según los estudios clínicos, el perfil de seguridad de lumasiran fue similar en los pacientes pediátricos (4 meses a 17 años) y los pacientes adultos con HP-1.

De los resultados disponibles para el ensayo ILLUMINATE-C, la mayor parte de los acontecimientos adversos fueron de carácter leve o moderado. Los acontecimientos adversos relacionados con lumasiran registrados con más frecuencia fueron pirexia (29%) y las reacciones en el lugar de inyección (24%), que en todos los casos fueron leves y transitorias. No hubo tendencias clínicamente relevantes relacionadas con lumasiran en medidas de laboratorio

(incluidas hematología, química y pruebas de función hepática), signos vitales, exámenes físicos o electrocardiogramas.

En resumen, en los tres ensayos clínicos los EA más frecuentes fueron reacción en el lugar de la inyección (eritema, dolor, prurito y malestar), pirexia, cefalea, rinitis, infección del tracto respiratorio superior, vómitos y dolor abdominal. Todos fueron de intensidad leve a moderado y transitorios.

Valoración del beneficio clínico

Ya que existe un porcentaje de pacientes con HP-1 que no responden al tratamiento actual, el lumasiran podría considerarse como una opción terapéutica en aquellos pacientes de cualquier edad (niños y adultos) con enfermedad renal leve o moderada que no responden a las opciones de tratamiento estándar en la práctica clínica habitual, ya que no solo reduce los niveles urinarios de oxalato, sino los niveles plasmáticos y podría disminuir las comorbilidades asociadas a la patología. Debido a la plausibilidad biológica, existe la expectativa de que los efectos favorables demostrados en las variables intermedias puedan traducirse en una progresión reducida de la enfermedad. Pero de momento esto no se ha confirmado. No existen comparaciones directas e indirectas entre lumasiran y, por ejemplo, piridoxina, ya que la literatura del uso de la piridoxina en HP-1 es escasa.

Discusión

La HP-1 es una enfermedad genética rara, progresiva con alta morbilidad y potencialmente mortal, con manifestaciones clínicas secundarias al aumento de la producción de oxalato hepático. En estos pacientes, la mediana de edad en el momento de la muerte es de aproximadamente 15 años. La HP-1 se manifiesta inicialmente en forma de enfermedad renal moderada o grave secundaria a una supersaturación de oxalato urinario. Se estima que alrededor de un tercio de los pacientes con HP-1 tienen enfermedad renal en estadio terminal en el momento del diagnóstico. Cuando el riñón ya no puede filtrar el oxalato, este se acumula en otros tejidos y órganos causando daño en los mismos, produciéndose oxalosis sistémica, cardiomiopatía, vasculopatía y enfermedad ósea de alto remodelado (1-5).

El objetivo del tratamiento en pacientes con HP-1 es reducir la saturación urinaria de oxalato de calcio y los niveles plasmáticos de oxalato, previniendo así las complicaciones asociadas con la hiperoxaluria, como la formación de cálculos renales o el empeoramiento de la función renal (5).

Las estrategias de tratamiento actuales, como la hiperhidratación y el uso de inhibidores de la cristalización, pueden disminuir la incidencia de cálculos renales y retrasar la progresión de la enfermedad, aunque pueden conllevar falta de adherencia y/o una reducción importante de la calidad de vida, y pueden exponer a los pacientes pediátricos a procedimientos invasivos como son la gastrostomía y la colocación de una sonda nasogástrica para conseguir una hiperhidratación continua de día y de noche y enmascarar el sabor de los inhibidores (5,16). Aunque la literatura es limitada, el tratamiento con dosis altas de piridoxina, es el más utilizado en esta patología. Se ha descrito que solo el 30-50% de los pacientes responden al tratamiento, principalmente pacientes homocigotos G170R, por lo que continúa existiendo un porcentaje de pacientes con una elevada necesidad médica no cubierta en los que son necesarias alternativas terapéuticas (5,6).

Por otra parte, la terapia de reemplazo renal es un procedimiento invasivo reservado para aquellos pacientes con HP-1 y enfermedad renal en etapa terminal. La diálisis por sí sola no remueve en su totalidad el oxalato, por lo que se necesitan tratamientos alternativos y los pacientes continúan evolucionando hasta la necesidad de un trasplante hepatorenal. El trasplante hepático preventivo expone a los pacientes a inmunosupresión crónica y a un riesgo quirúrgico relevante. Se ha estimado que la mortalidad perioperatoria en pacientes sometidos a trasplante combinado hepatorenal es del 17%. Por otra parte, el trasplante hepático preventivo presenta una mayor tasa de éxito cuando los pacientes no tienen una enfermedad renal establecida (16).

Lumasiran es un tratamiento que no va dirigido a corregir el defecto enzimático de la AGT, sino que se trata de una estrategia de reducción del sustrato, evitando el desvío metabólico a la síntesis de oxalato. Esto se traduce en la reducción de los niveles de oxalato en orina y en plasma, lo que representa la causa subyacente de las manifestaciones de la enfermedad en pacientes con HP-1. Lumasiran se ha evaluado en tres ensayos ILLUMINATE-A, B y C. El estudio ILLUMINATE-A incluye pacientes adultos y niños mayores de 6 años y el estudio ILLUMINATE-B pacientes menores de 6 años. Del estudio ILLUMINATE-C solo hay disponibles resultados de 21 pacientes. Las fases de extensión de los tres ensayos siguen en marcha..

Hay que tener en cuenta que, aunque algunos pacientes presenten una enfermedad renal leve o moderada, el hecho de reducir los niveles plasmáticos de oxalato enlentece la progresión a oxalosis sistémica. Como se ha descrito en los estudios del desarrollo del fármaco, lumasiran reduce de forma estadísticamente significativa los niveles plasmáticos de oxalato y la concentración urinaria de oxalato evaluada como porcentaje de cambio respecto al valor basal (variable principal) y como cambio absoluto (variable secundaria). En el EC ILLUMINATE-A, el 52% y el 84% de los pacientes tratados con lumasiran consiguen niveles de oxalato en orina de 24 horas corregido por ASC normales o próximos a la normalidad, respectivamente. En los estudios ILLUMINATE-A y B se observa una reducción mantenida en los niveles urinarios de oxalato durante el período de extensión de los estudios. A pesar de la elevada plausibilidad biológica, que podría llevar a traducir estos resultados en una disminución de los depósitos cardíacos, retinianos, cutáneos y óseos de oxalato favoreciendo a una menor morbilidad, se debe tener en consideración que los resultados de eficacia disponibles proceden de variables intermedias, que no se consideran variables subrogadas debido a que no han sido validadas en esta población. No obstante, los cambios en estos parámetros se pueden considerar relevantes desde el punto de vista clínico.

Se han evaluado otras variables, como el desarrollo de nefrocalcinosis y cálculos renales, y el cambio en la función renal medida por la tasa de filtración glomerular estimada..

La magnitud de la reducción de oxalato en pacientes con enfermedad renal grave (TFGe<30 mL/min/1,73m²) aún está por determinar, ya que faltan los resultados finales del estudio ILLUMINATE-C. Los resultados preliminares muestran la tendencia de una reducción sostenida de oxalato en pacientes con enfermedad renal grave a lo largo de 12 meses de tratamiento. Los niveles plasmáticos de oxalato aumentan a medida que empeora la función renal, por lo que el lumasiran puede tener un efecto importante en estos pacientes.

Aunque entre los objetivos exploratorios del EC ILLUMINATE-A se indicaba la evaluación de la calidad de vida, se desconoce si lumasiran la mejora, al no estar disponibles los resultados del tratamiento determinados con los cuestionarios KDQOL, PedsQL, ni EQ-5D. En un informe de la Agencia Alemana de Evaluación de Tecnologías Sanitarias se indica que no hay diferencias en calidad de vida estadísticamente significativas respecto a placebo (27).

El estudio ILLUMINATE-A, con una fase controlada de 6 meses y un pequeño tamaño muestral, no fue diseñado para observar efectos a largo plazo sobre la mortalidad en adultos y en niños mayores de 6 años. En el estudio ILLUMINATE-B, con un diseño no controlado y un pequeño tamaño muestral, tampoco es posible una evaluación del efecto de lumasiran sobre la mortalidad en niños menores de 6 años con HP-1. Tampoco hay resultados disponibles en relación a otras variables clínicamente relevantes, como la disminución de la necesidad de trasplante hepatorenal, para lo que es necesario estudios con un periodo mayor de tratamiento y seguimiento.

En un estudio observacional y retrospectivo se describen los resultados en oxalato urinario y plasmático en 33 pacientes con HP-1 (20 con función renal preservada y 13 en diálisis) tratados con lumasiran. Catorce pacientes eran adultos, el rango de edad fue de 2 días a 59 años al comenzar el tratamiento. El tiempo de tratamiento varió de 6 a 27 meses (mediana de 18 meses). Se observó una disminución significativa en los niveles de oxalato urinario en los pacientes con función renal preservada, con la mayor reducción observada en el cuarto mes de tratamiento. La tasa de filtración glomerular aumentó significativamente después de 18 meses de tratamiento. Aunque algunos pacientes

experimentaron mejoría en la nefrocalcinosis, la nefrolitiasis continuó activa en algunos casos. Se observaron cambios en los niveles de glicolato urinario y plasmático, así como en los niveles de citrato urinario, lo que requirió adaptación en la medicación alcalina. En los pacientes en diálisis, se observaron cambios en los niveles de oxalato y glicolato plasmáticos dependiendo de la frecuencia de la dosificación. En general, teniendo en cuenta la limitación inherente de los estudios con diseño retrospectivo, este estudio puede aportar información adicional a la que hasta la fecha se tiene de los ensayos clínicos (28)

En cuanto a la seguridad de lumasiran, la evidencia disponible es limitada en relación al número de pacientes tratados con el fármaco. No obstante, se debe tener en cuenta que la HP-1 es una enfermedad rara. Por otra parte, los resultados de seguridad disponibles en relación al tiempo de tratamiento y seguimiento aún son limitados. Está previsto realizar un estudio post-autorización observacional (ALN-GO1-007) para evaluar la seguridad a largo plazo y los aspectos destacados en el plan de gestión de riesgos del fármaco

Según los resultados de los estudios ILLUMINATE A y B, lumasiran presenta un perfil de seguridad aceptable en pacientes con HP-1 y enfermedad renal de leve a moderada, ya que la mayoría de EA son de intensidad leve o moderada, asociados al sitio de inyección y dolor abdominal; y debido a que solo se observan dos EA que conlleven la retirada de 2 pacientes de los estudios, aunque estos EA no se consideran relacionados con lumasiran.

Los títulos de ADA fueron bajos y transitorios y parece que no influyen en la farmacocinética/farmacodinamia, eficacia, ni seguridad de lumasiran.

En el plan de gestión de riesgos de la EMA se indica que los eventos hepáticos son riesgos potenciales importantes y que es necesaria información sobre la seguridad a largo plazo (duración de tratamiento superior a un año), así como sobre el uso del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática y con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en estadio terminal, incluidos los pacientes en diálisis, y sobre el uso en mujeres embarazadas o lactantes y en pacientes < 2 años (4).

La principal limitación de los estudios ILLUMINATE-A e ILLUMINATE-B es que las poblaciones que participaron representan el espectro de leve a moderado de la enfermedad. La participación en el estudio ILLUMINATE-A tras una enmienda del protocolo se amplió a pacientes con HP-1 con $\text{TFGe} \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ que no habían recibido un trasplante hepático o renal y en el estudio ILLUMINATE -B, a pacientes con $\text{TFGe} \geq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ y sin trasplante. Por tanto, el fármaco se ha evaluado en pacientes con un grado de gravedad bajo o moderado de la enfermedad y con una función renal relativamente conservada. Los resultados finales del estudio en desarrollo ILLUMINATE-C proporcionarán información definitiva en pacientes con enfermedad renal avanzada. Pero los datos preliminares publicados en esta población confirman su utilidad clínica. Adicionalmente, los pacientes con oxalosis sistémica fueron excluidos de los dos estudios. Por lo tanto, no se dispone de información sobre el efecto de lumasiran en esta población.

Asimismo, teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad rara, los datos disponibles en niños menores de 6 años son todavía relativamente limitados y en el estudio ILLUMINATE-B, solo se incluyeron 4 niños menores de 2 años.. Aunque en la literatura se pueden encontrar datos observacionales que añaden información sobre eficacia y seguridad en pacientes pediátricos (29,30)

Por otra parte, no existe información en pacientes mayores de 60 años. No obstante, la HP-1 comienza en la infancia y tiende a afectar a las personas jóvenes.

En relación a la evaluación del fármaco en organismos de evaluación de tecnologías sanitarias internacionales, el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) británico ha publicado un informe de evaluación final en la que tuvo en cuenta la naturaleza poco común, grave y potencialmente mortal de PH1, la eficacia clínica y el impacto más allá de los beneficios directos para la salud. Concluye que existe una necesidad insatisfecha de tratamientos

eficaces y seguros para las personas con PH1 y que la evidencia clínica sugiere que lumasiran más la atención estándar es eficaz para reducir los niveles de oxalato en comparación con la atención estándar sola. Por lo que recomiendan la utilización de lumasiran dentro sus indicaciones de comercialización. (31)

Se ha publicado un documento de consenso de los expertos de OxalEurope y de la red europea de enfermedades renales raras ERKNet, en el que se recomienda el uso de terapias de RNA interferencial en pacientes de cualquier edad con hiperoxaluria primaria tipo 1, comprobada por diagnóstico genético, que no respondan al tratamiento con piridoxina o que sean portadores de variantes genéticas no respondedoras, y que mantengan una oxaluria superior a 1.5 veces el límite alto de la normalidad. (32)

No existen comparaciones directas, ni indirectas entre lumasiran y otros tratamientos usados en pacientes con HP-1, aunque en el estudio ILLUMINATE-A también se produjo una reducción en los niveles de oxalato en orina de 24 horas en el subgrupo pre-especificado que recibía inicialmente piridoxina (Figura 2).

Conclusión

Lumasiran (Oxlumo®) ha sido autorizado para el tratamiento de la HP-1 en todos los grupos de edad.

Según los estudios ILLUMINATE A e ILLUMINATE B en los que se evalúa el tratamiento con lumasiran, el fármaco mejora los resultados de variables intermedias, reduce la concentración urinaria de oxalato y los niveles plasmáticos. La mitad de los pacientes consiguen niveles normales de oxalato con el tratamiento con lumasiran.

Basado en los datos a 12 meses de los estudios ILLUMINATE A e ILLUMINATE B se observaron reducciones mantenidas en los eventos litíasicos en los pacientes tratados con lumasiran, así como una tendencia a la mejoría en la nefrocalcinosis. La función renal mediada mediante la tasa de filtración glomerular se consiguió mantener estabilizada durante los 12 meses.

No se dispone de datos de calidad de vida. El perfil de seguridad es aceptable, siendo los EA observados mayoritariamente leves o moderados. Los principales problemas de seguridad son reacciones en el lugar de la inyección y dolor abdominal. Los posibles efectos del tratamiento a nivel hepático, así como la seguridad a largo plazo se están evaluando en los estudios en desarrollo.

No hay datos disponibles en pacientes con oxalosis sistémica.

Se requieren los resultados finales del ensayo en desarrollo ILLUMINATE-C para establecer la eficacia y seguridad de lumasiran en pacientes con HP-1 con enfermedad renal grave. Aun así los resultados preliminares publicados demuestran que el tratamiento con lumasiran produjo una reducción de oxalato en este grupo de pacientes durante 12 meses de tratamiento.

Existe literatura publicada de pacientes en diversos rangos de edad y grados de afectación renal tratados con lumasiran en la práctica clínica que aportan información adicional de eficacia y seguridad.

Por lo tanto, ante la falta de alternativas terapéuticas adecuadas y, teniendo en cuenta los resultados disponibles, hasta el momento procedentes de ensayos clínicos aún no finalizados, y de la literatura disponible, lumasiran, única opción terapéutica autorizada, se considera una opción de tratamiento en pacientes con HP-1.

Referencias

1. Cochat P, Rumsby G. Primary Hyperoxaluria. Ingelfinger JR, editor. N Engl J Med [Internet]. 15 de agosto de 2013;369(7):649-58. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1301564>
2. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, Koren MJ, O'Riordan WD, Cochat P, et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. N Engl J Med. 2021;384(13):1216-26.
3. Harambat J, Fargue S, Bacchetta J, Acquaviva C, Cochat P. Primary Hyperoxaluria. Int J Nephrol [Internet]. 2011;2011(8):1-11. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/ijn/2011/864580/>
4. Committee for medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA. EPAR Assessment report: Oxlumo. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/oxlumo-epar-public-assessment-report_en.pdf
5. Lorenzo V, Torres A, Salido E. Hiperoxaluria primaria. Nefrologia. 2014;34(3):398-412.
6. Hoyer-Kuhn H, Kohbrok S, Volland R, Franklin J, Hero B, Beck BB, et al. Vitamin B6 in primary hyperoxaluria I: First prospective trial after 40 years of practice. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(3):468-77.
7. Sas DJ, Enders FT, Gunderson TM, Mehta RA, Olson JB, Seide BM, et al. Natural History of Clinical, Laboratory, and Echocardiographic Parameters of a Primary Hyperoxaluria Cohort on Long Term Hemodialysis. Front Med. 2021;8(April):1-11.
8. Lieske JC, Monico CG, Holmes WS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Rohlinger AL, et al. International Registry for Primary Hyperoxaluria. Am J Nephrol [Internet]. 2005;25(3):290-6. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/86360>
9. Hulton SA. The primary hyperoxalurias: A practical approach to diagnosis and treatment. Int J Surg [Internet]. 2016;36(PD):649-54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijssu.2016.10.039>
10. Lorenzo V, Alvarez A, Torres A, Torregrosa V, Hernández D, Salido E. Presentation and role of transplantation in adult patients with type 1 primary hyperoxaluria and the I244T AGXT mutation: Single-center experience. Kidney Int. 2006;70(6):1115-9.
11. Santana A, Salido E, Torres A, Shapiro LJ. Primary hyperoxaluria type 1 in the Canary Islands: A conformational disease due to I244T mutation in the P11L-containing alanine:glyoxylate aminotransferase. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(12):7277-82.
12. Castelló Girona F, Riudor Taravilla E, Enríquez Cívicos G, Güell Torné C, Fornaguera Soler F. Resultados del tratamiento con citrato y piridoxina en la hiperoxaluria primaria tipo i. An Esp Pediatr. 1999;50(4):397-401.
13. Hoppe B. Evidence of true genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1. Kidney Int [Internet]. marzo de 2010;77(5):383-5. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815542683>
14. Monico CG, Rossetti S, Olson JB, Milliner DS. Pyridoxine effect in type I primary hyperoxaluria is associated with the most common mutant allele. Kidney Int [Internet]. mayo de 2005;67(5):1704-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815506479>
15. Harambat J, Fargue S, Acquaviva C, Gagnadoux M-F, Janssen F, Liutkus A, et al. Genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1: the p.Gly170Arg AGXT mutation is associated with a better outcome. Kidney Int [Internet]. marzo de 2010;77(5):443-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815542658>
16. Frishberg Y, Deschênes G, Groothoff JW, Hulton S-A, Magen D, Harambat J, et al. Phase 1/2 Study of Lumasiran for Treatment of Primary Hyperoxaluria Type 1. Clin J Am Soc Nephrol. 2021;CJN.14730920.
17. Bergstralh EJ, Monico CG, Lieske JC, Herges RM, Langman CB, Hoppe B, et al. Transplantation Outcomes in Primary Hyperoxaluria. Am J Transplant [Internet]. noviembre de 2010;10(11):2493-501. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-6143.2010.03271.x>

18. Brinkert F, Ganschow R, Helmke K, Harps E, Fischer L, Nashan B, et al. Transplantation Procedures in Children With Primary Hyperoxaluria Type 1: Outcome and Longitudinal Growth. Transplantation [Internet]. 15 de mayo de 2009;87(9):1415-21. Disponible en: <https://journals.lww.com/00007890-200905150-00024>
19. Metry EL, van Dijk LMM, Peters-Sengers H, Oosterveld MJS, Groothoff JW, Ploeg RJ, et al. Transplantation outcomes in patients with primary hyperoxaluria: a systematic review. Pediatr Nephrol [Internet]. 8 de agosto de 2021;36(8):2217-26. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00467-021-05043-6>
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Oxulmo (Lumasiran). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201496001/FT_1201496001.html
21. Hulton SA, Groothoff JW, Frishberg Y, Koren MJ, Overcash JS, Sellier-Leclerc AL, et al. Randomized Clinical Trial on the Long-Term Efficacy and Safety of Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1. Kidney Int Rep. 2021 Dec 11;7(3):494-506. doi: 10.1016/j.ekir.2021.12.001. PMID: 35257062; PMCID: PMC8897294.
22. Hayes, W., Sas, D.J., Magen, D. et al. 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. Pediatr Nephrol 38, 1075–1086 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05684-1>
23. Sas DJ, Magen D, Hayes W, Shasha-Lavsky H, Michael M, Schulte I, Sellier-Leclerc AL, Lu J, Seddighzadeh A, Habtemariam B, McGregor TL, Fujita KP, Frishberg Y; ILLUMINATE-B Workgroup. Phase 3 trial of lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: A new RNAi therapeutic in infants and young children. Genet Med. 2022 Mar;24(3):654-662. doi: 10.1016/j.gim.2021.10.024. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34906487.
24. U.S. National Library of Medicine. A Study to Evaluate Lumasiran in Patients With Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1 (ILLUMINATE-C) [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04152200?term=lumasiran&draw=2&rank=1>
25. Food and Drug Administration (FDA). Integrated Review of lumasiran. Noviembre 2020. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/214103Orig1s000IntegratedR.pdf
26. Michael M, Groothoff JW, Shasha-Lavsky H, Lieske JC, Frishberg Y, Simkova E, et. al. Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C Trial. Am J Kidney Dis. 2023 Feb;81(2):145-155.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.05.012. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35843439.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung für Orphan Drugs: Lumasiran [Internet]. Disponible en: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4349/2021-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Lumasiran_D-622.pdf
28. Martin-Higueras C, Borghese L, Torres A, Fraga-Bilbao F, Santana-Estupiñán R, Stefanidis CJ, et al. 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. doi: 10.1016/j.ekir.2023.10.004.
29. Martin-Higueras, Méaux MN, Sellier-Leclerc AL, Acquaviva-Bourdain C, Harambat J, Allard L, Bacchetta J. The effect of lumasiran therapy for primary hyperoxaluria type 1 in small infants. Pediatr Nephrol. 2022 Apr;37(4):907-911. doi: 10.1007/s00467-021-05393-1. Epub 2022 Jan 11.
30. Sellier-Leclerc AL, Metry E, Clave S, Perrin P, Acquaviva-Bourdain C, Levi C, Crop M, et. al. Isolated kidney transplantation under lumasiran therapy in primary hyperoxaluria type 1: a report of five cases. Nephrol Dial Transplant. 2023 Feb 13;38(2):517-521. doi: 10.1093/ndt/gfac295.
31. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lumasiran for treating primary hyperoxaluria type 1. Proposed health technology appraisal Published: 19 April 2023. [Internet]. [citado 24 enero 2024]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst25/resources/lumasiran-for-treating-primary-hyperoxaluria-type-1-pdf-50216320994245>
32. Groothoff JW, Metry E, Deesker L, Garrelfs S, Acquaviva C, Almardini R, Beck BB, et. al. Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. Nat Rev Nephrol. 2023 Mar;19(3):194-211. doi: 10.1038/s41581-022-00661-1. Epub 2023 Jan 5.

Grupo de Expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Lucía Arellano. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico de Barcelona.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), la Asociación Española de Genética Humana (AEGH), la Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AENP), la Asociación Española de Urología (AEU), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Nefrología (SENEFRO), la Alianza General de Pacientes (AGP), Federación Nacional de Asociaciones para la Lucha Contra las Enfermedades del Riñón (ALCER), la Asociación de Pacientes con Hiperoxaluria en España (APHES), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura 1. Diseño del estudio pivotal ILLUMINATE-A (4).

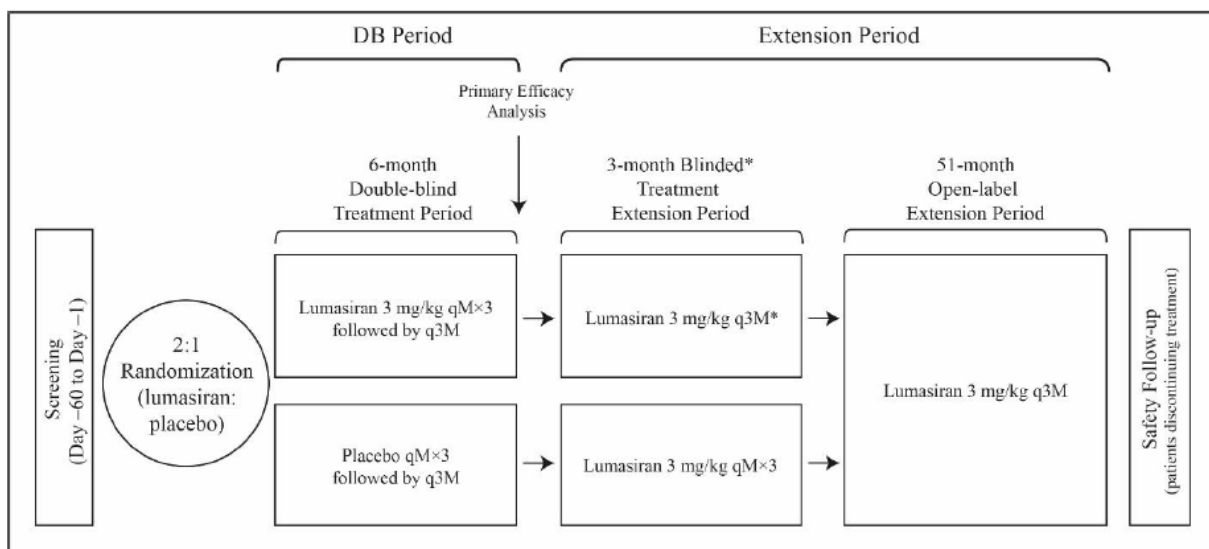


Figura 2. Forest plot de las comparaciones entre el tratamiento con lumasisiran y placebo en los distintos subgrupos evaluados, en relación al cambio porcentual desde el inicio en los niveles de oxalato en orina en 24 horas corregidos en función del área de superficie corporal (20)

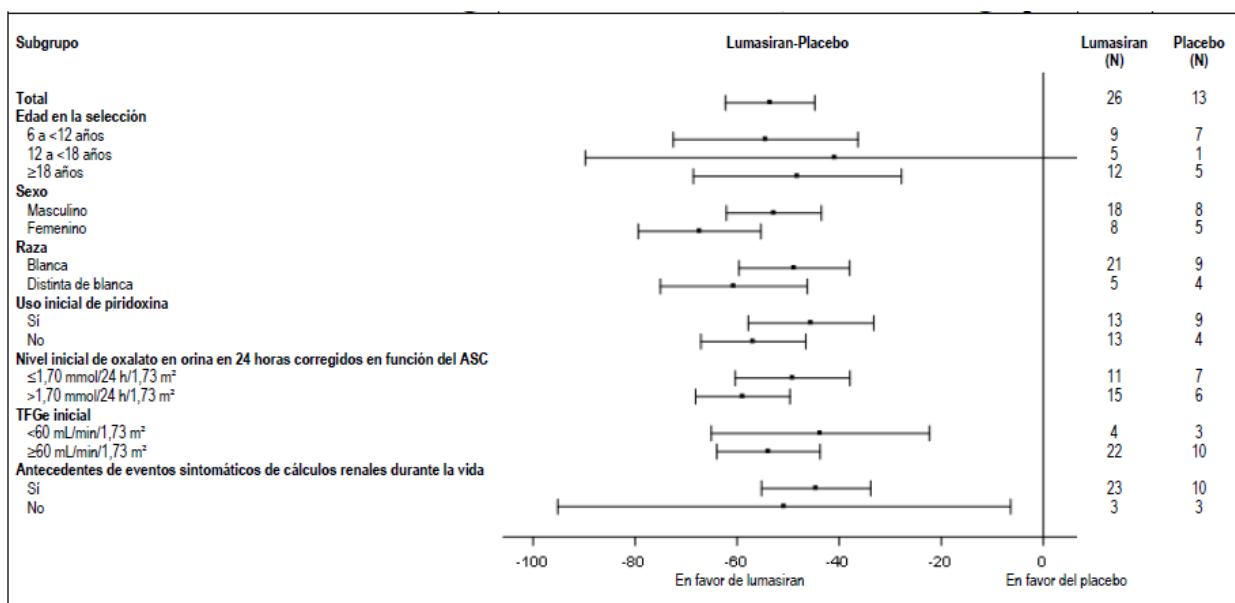


Tabla 1. Variable principal y secundarias evaluadas jerárquicamente en la población por ITT en el EC ILLUMINATE-A (4).

Resultados del EC ILLUMINATE-A				
Variables evaluadas en el estudio pivotal	Lumasiran (n=25)	Placebo (N=13)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p
Variable principal				
- Porcentaje de cambio en la excreción de oxalato en orina de 24 horas desde el basal a los 6 meses	-65,4 %	-11,8 %	-53,5% (-62,3 a -44,8)	<0,0001
Variable secundaria de interés				
- Cambio en los niveles de oxalato urinario, media (EE)	-1,836 (0,117)	-1,794 (0,1896)	Diferencia de medias: -0,975 (0,0998)	<0,0001
Variable secundaria de interés				
- Porcentaje de cambio en la relación oxalato urinario: creatinina en orina de 24 horas desde el basal a los 6 meses	-62,5%	-10,8%	-51,7% (-64,7 a -39,3)	<0,001
Variable secundaria de interés				
- Porcentaje de cambio en oxalato plasmático del basal a los 6 meses	-39,8%	-0,3%	-39,5% (-50,1 a -28,9)	<0,0001
Resultados de la variable principal por subgrupo				
- Uso de Piridoxina (uso estable de más de 90 días previo a la selección)	n=13	n=9	-45,5 % (-57,8 a -33,2)	ND

Tabla 2. Variables principal y secundarias evaluadas jerárquicamente en la población con ITT en el EC ILLUMINATE-B.

Resultados del EC ILLUMINATE-B	
Variables evaluadas en el estudio	Lumasiran (n=18)
Variable principal	
- Porcentaje de cambio en la excreción de oxalato en orina de 24 horas desde el basal a los 6 meses	-71,97% (IC95%: -77,52 a -66,42)
Variable secundaria de interés	
- Porcentaje de cambio en oxalato plasmático del basal a los 6 meses	-31,7% (IC95%: -23,9 a -39,5).
Variable secundaria de interés	
- Porcentaje de cambio en la relación oxalato urinario: creatinina en orina de 24 horas desde el basal a los 6 meses	-72,0% (IC95%: -66,4 a -77,5)