

Dr. Eiske Dorresteyn	Erasmus MC
Dr. Casper Franssen	UMCG
Prof. dr. Jaap Groothoff	Amsterdam UMC
Prof. dr. Nicole van de Kar	Radboud UMC
Dr. Azam Nurmohamed	Amsterdam UMC
Dr. Joke Roodnat	Erasmus MC

Nederlandse samenvatting Lumasiran Access Primary Hyperoxaluria Protocol

Achtergrond informatie en doel

Deze brief heeft als doel u te informeren over de nieuwe behandel mogelijkheden bij primaire hyperoxalurie type 1 en wat te doen als u een patiënt in uw praktijk hebt.

Lumasiran (Oxlumo®) is recentelijk goedgekeurd als weesgeneesmiddel in de Europese Unie voor behandeling van patiënten met Primaire hyperoxalurie type 1 (PH1). De werkzame stof in Oxlumo® is lumasiran, een "small interfering RNA" (siRNA), ontworpen om het gen te blokkeren dat verantwoordelijk is voor de productie van het enzym glycolaat oxidase (GO). GO-activiteit is essentieel voor de metabolisme van glycolaat tot glyoxylaate, wat een voorloper is van oxalaat. In afwezigheid van GO is de productie van glyoxylaate en daarmee oxalaat significant verminderd. De therapie kan daarom als een substraat reducerende therapie worden beschouwd.

Lumasiran heeft in meerdere fase 3 studies laten zien een significante reductie in zowel urine als plasma oxaalzuur (in patiënten met nierfalen) te kunnen bereiken.^{1,2,3} Tot op heden heeft geen enkel ander middel zo'n respons bij PH1-patiënten laten zien. Op korte termijn werden enkel minimale bijwerkingen gemeld (huidreacties) en geen enkele patiënt heeft blijvende schadelijke gevolgen laten zien als gevolg van het gebruik.

Hoewel de eerste klinische resultaten bemoedigend zijn, bestaan nog te weinig harde gegevens over de impact van Lumasiran op het klinische fenotype van PH1, dat wil zeggen het vormen van (nieuwe) nierstenen, regressie van nefrocalcinose en het voorkomen van (verdere) achteruitgang van de nierfunctie. Daarnaast is niet iedere patiënt met PH1 gebaat bij het gebruik van lumasiran en zijn de kosten van dit middel erg hoog. Om al deze redenen is besloten tot een gecontroleerde toegang tot lumasiran voor patiënten met PH1 via het zogenaamde ODAP (Orphan Drug Access Protocol). Doel van dit protocol is om de juiste PH1 patiënten te selecteren en de klinische effectiviteit en bijwerkingen op langere termijn te monitoren gedurende een periode van 5 jaar. Selectie van patiënten en monitoring geschiedt door een Landelijke Expertise Groep Hyperoxalurie, bestaande uit nefrologen en kindernefrologen van alle academische centra.

Indicatie

Lumasiran is alleen werkzaam bij alle patiënten met PH type 1. Iedere patiënt met PH1 kan worden aangemeld bij de Landelijke Expertise Groep Hyperoxalurie. Deze bepaalt aan de hand van de klinische gegevens of de patiënt in aanmerking komt voor behandeling. Dit gebeurt in principe maandelijks. Belangrijke punten waarbij hiernaar gekeken wordt zijn de genetische mutatie (en of deze vitamine B6/pyridoxine gevoelig is), huidige urine oxaalzuur uitscheiding of plasma oxaalzuur waarden (afhankelijk van nierfunctie), reeds begane transplantaties en de huidige nierfunctie.

Belangrijk om hierbij te noemen is dat een B6-gevoelige mutatie niet automatisch betekent dat een patiënt niet in aanmerking kan komen voor behandeling met lumasiran. Alle factoren worden meegewogen door de Landelijke Expertise Groep Hyperoxalurie. Mocht u twijfelen over de indicatie dan raden wij aan de patiënt toch in te brengen. Meer informatie over de indicatie voor lumasiran kunt u vinden in de recent gepubliceerde internationale guideline.¹

Aanmelden patiënt

Patiënten kunnen worden aangemeld door te mailen naar: ODAPhyperoxalurie@amsterdamumc.nl. Hierna zal u aanvullende informatie ontvangen inclusief de proefpersonen informatie, welke getekend dient te worden door de patiënt.

Behandeling

Mocht uw patiënt in aanmerking komen voor behandeling, dan zal de patiënt hiervoor regelmatig (4x per jaar) naar het Amsterdam UMC komen voor toediening van de medicatie en monitoren van urine en plasma oxaalzuur waarden. De algemene nefrologische behandeling/controle zal niet automatisch worden overgenomen, tenzij dit gewenst is.

Referenties

- 1: Garrelfs, Sander F et al. "Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1." *The New England journal of medicine* vol. 384,13 (2021): 1216-1226. doi:10.1056/NEJMoa2021712
- 2: Hayes, Wesley 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." *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 10.1007/s00467-022-05684-1. 1 Aug. 2022, doi:10.1007/s00467-022-05684-1
- 3: Michael, Mini et al. "Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C Trial." *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, S0272-6386(22)00771-5. 14 Jul. 2022, doi:10.1053/j.ajkd.2022.05.012
- 4: Groothoff, Jaap W et al. "Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope." *Nature reviews. Nephrology*, 10.1038/s41581-022-00661-1. 5 Jan. 2023, doi:10.1038/s41581-022-00661-1